



HAL
open science

Pharmacovigilance vétérinaire. Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables. Rapport annuel

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Elisabeth Begon, Cédric Colmar,
Catherine Sallard, Gwenaelle Voisin

► To cite this version:

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Elisabeth Begon, Cédric Colmar, Catherine Sallard, et al.. Pharmacovigilance vétérinaire. Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables. Rapport annuel. 2012. hal-00752594

HAL Id: hal-00752594

<https://anses.hal.science/hal-00752594>

Submitted on 16 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Pharmacovigilance vétérinaire

Le système français
de pharmacovigilance et
les principaux événements 2011
en matière d'effets indésirables

Rapport annuel

Octobre 2012

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Pharmacovigilance vétérinaire

Le système français
de pharmacovigilance et
les principaux événements 2011
en matière d'effets indésirables

Rapport annuel

Octobre 2012

Édition scientifique

Rédaction : Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire

Jean-Pierre ORAND, Sylviane LAURENTIE, Elizabeth BEGON, Cédric COLMAR, Catherine SALLARD et
Gwénaëlle VOISIN - Anses-ANMV



SOMMAIRE

Résumé	3
INTRODUCTION	8
I – L'ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	10
I - 1 LE SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE.....	10
I - 2 L'EUROPE	12
II - L'EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS GRAVES AU COURS DES 5 DERNIERES ANNEES	15
III - LES EFFETS INDESIRABLES SUR LES ANIMAUX EN 2011	17
III - 1 Circuit de déclaration et typologie des déclarants.....	17
III - 2 Répartition des cas par espèces	18
III - 3 Répartition des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique.....	19
III - 4 Analyse des effets indésirables déclarés par classe thérapeutique des médicaments utilisés et par espèce	20
III - 5 Expertise des déclarations d'effets indésirables	25
III - 6 Répartition des cas par type d'information.....	27
IV - LES MÉDICAMENTS LES PLUS CITES DANS LES CAS GRAVES 2011.....	33
V - LES FAITS MARQUANTS 2011	38
V - 1 HIPRABOVIS PNEUMOS®	38
V - 2 PROPOCLEAR®	39
V - 3 Vaccins RHD	41
V - 4 TETAMOPHILE®	43
V - 5 PREGSURE BVD®	44
V - 6 COMFORTAN®	46
VI - LES EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'HOMME EN 2011	47
VI-1 Données générales.....	47
VI-2 Les expositions humaines symptomatiques à des médicaments vétérinaires chez l'enfant de 0 à 10 ans inclus : étude rétrospective des cas d'exposition recueillis par les CAPTV en 2011	48
CONCLUSION	52

ANNEXE 1 - Les autres acteurs du système français 56

ANNEXE 2 - Cas grave chez l’animal 57

ANNEXE 3 – Les différentes procédures d’AMM..... 58

ANNEXE 4 – La méthode d’imputation des effets indésirables en vétérinaire 60

ANNEXE 5 – Le calcul de l’incidence..... 62

ANNEXE 6 - Recommandations pour faire une déclaration de qualité 64

Résumé

Les médicaments vétérinaires ne bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) que si l'évaluation des données relatives à leur qualité, leur innocuité et leur efficacité permet de conclure que le bénéfice lié à leur utilisation est supérieur aux risques encourus.

Les différents essais cliniques réalisés dans le cadre d'une demande d'AMM, peuvent permettre de mettre en évidence un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation d'un médicament. Cependant, ces essais étant réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées, l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain dès lors qu'il a obtenu son AMM, permet de préciser les effets indésirables de ce médicament et d'identifier de potentiels facteurs de risque (espèce, race, âge, affections pré existantes, ...).

La surveillance de ces effets des médicaments vétérinaires est réalisée grâce au système de pharmacovigilance vétérinaire qui a été mis en place par décret de 1999, et qui est pleinement opérationnel depuis 2002.

Toutefois, la réglementation applicable au médicament vétérinaire étant une réglementation européenne, la surveillance exercée par l'Anses-ANMV s'inscrit également dans un cadre européen.

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est actuellement très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal,
- le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus,
- les problèmes environnementaux.

L'objectif de la pharmacovigilance est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le nombre de cas graves déclarés en France a progressé régulièrement depuis 2007 et en 5 ans, ce nombre a augmenté de 34 %. Cette augmentation concerne globalement la totalité des espèces animales. En revanche, en termes de classe thérapeutique, ce sont les vaccins qui sont principalement concernés par cette augmentation. Ce phénomène est à rapprocher de 2 éléments distincts mais complémentaires : d'une part l'évolution des chiffres de vente des vaccins au cours de cette période et d'autre part, une évolution des méthodes de classification en cas graves des effets indésirables.

Cas grave chez l'animal

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable grave est un effet indésirable qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort.

Le bilan 2011 des effets indésirables chez les animaux

En 2011, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 2836 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 43 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves.

Ce nombre inclut la totalité des déclarations transmises soit directement aux acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon soit également les déclarations transmises électroniquement à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM.

Plus de 90 % des déclarations transmises aux acteurs institutionnels sont envoyées par des vétérinaires. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 8,88 %.

La très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2011 concernent les carnivores domestiques avec 81 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 11 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.

La part relative des différentes classes thérapeutiques impliquées varie en fonction des espèces considérées. Chez les carnivores domestiques la classe thérapeutique la plus souvent citée concerne les antiparasitaires (36 % chez les chiens et 43 % chez les chats en dehors de la perméthrine). Chez les bovins, ce sont les vaccins qui sont le plus souvent cités (33 % en dehors des vaccins contre la FCO).

Plus qu'un profil de risque particulier, les chiffres ci-dessus reflètent une exposition beaucoup plus importante de ces populations animales à ces types de produits et/ou une réactivité plus élevée des déclarants par rapport à des effets survenant sur des animaux sains.

L'imputation en pharmacovigilance vétérinaire

Une déclaration mentionne souvent plusieurs médicaments, ainsi dans les 2836 déclarations d'effets indésirables survenus chez les animaux en 2011 sont cités 3629 médicaments différents. Pour chacun des médicaments impliqués dans ces déclarations, le lien de causalité entre les signes cliniques observés et l'ensemble des informations connues fait l'objet d'une évaluation. Le résultat de cette expertise est résumé par l'imputation qui traduit le lien éventuel entre l'effet indésirable et le médicament concerné. La méthode de classement utilisée (A, B, O et N) est celle retenue au niveau européen pour la pharmacovigilance vétérinaire.

Les imputations A et B, qui représentent 59 % des imputations, correspondent pour la majorité à des effets indésirables déjà connus et donc mentionnés dans le RCP. Les imputations O (34 % des cas) correspondent aux effets qui, dans l'état des connaissances au moment de la déclaration ou compte tenu du manque d'informations transmises, ne permettent pas de conclure sur un lien éventuel de causalité. Les imputations N (7% des cas) correspondent aux déclarations pour lesquelles les données transmises ont permis de ne pas retenir de lien entre les effets observés et le médicament utilisé (existence d'une cause alternative).

Dans le cadre des bilans rétrospectifs et des calculs d'incidence, la totalité des déclarations imputées A, B et O sont prises en compte.

La pharmacovigilance en dehors des effets indésirables stricts

La pharmacovigilance concerne certes les effets indésirables des médicaments vétérinaires au sens strict mais également les suspicions de manque d'efficacité, les informations sur les risques éventuels sur l'environnement ainsi que sur la validité des temps d'attente des médicaments vétérinaires. Toutefois, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants puisqu'ils représentent 96,6 % des déclarations. Les suspicions de manque d'efficacité représentent 3 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %.

En ce qui concerne la validité des temps d'attente, les 7 déclarations transmises à l'ANMV en 2011 concernent toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait mais sans quantification ni identification de la ou des molécules incriminées. Grâce à la mobilisation des différents acteurs concernés par cette problématique, un projet de protocole est en cours de rédaction afin de pouvoir analyser qualitativement et quantitativement les échantillons positifs.

Les effets indésirables lors des utilisations hors RCP

Dans un certain nombre de cas définis par la réglementation, un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son AMM. Sur l'ensemble des 2836 cas déclarés chez l'animal en 2011, 1044 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente 37% des déclarations. Les espèces concernées sont principalement les chats (52,4 % des déclarations), les chiens (32%) et les bovins (6,1 %).

Chez les chats, près de la moitié de ces déclarations mettent en cause l'utilisation de médicaments contenant de la perméthrine alors que ce principe actif est formellement contre-indiqué chez cette espèce. En effet, la perméthrine est un antiparasitaire autorisé chez le chien qui, chez les chats, peut provoquer des effets indésirables graves voire entraîner leur mort. Même si les différentes mesures de communication et les modifications des étiquetages des médicaments concernés qui ont été réalisés ces dernières années ont permis de diminuer fortement le nombre d'accidents depuis 2008, il n'en demeure pas moins que des cas d'intoxication des chats à la perméthrine continuent régulièrement à être déclarés.

Chez les chiens, 50 % des cas sont liés à des antiparasitaires. Chez cette espèce, le caractère hors-AMM tient le plus souvent à un mauvais dosage (souvent surdosage) du produit (environ 40 % des cas).

Chez les bovins, 39 % des cas sont associés à des antibiotiques et les principaux motifs d'écarts aux conditions d'usage de l'AMM sont le non-respect de la dose (souvent des surdosages) et des indications thérapeutiques.

Etude des médicaments les plus cités dans les cas graves 2011

Sur les 28 médicaments vétérinaires impliqués dans au moins 10 déclarations de cas graves en 2011, 20 sont exclusivement autorisés pour les animaux de compagnie.

En termes de classe thérapeutique, 14 des médicaments cités sont des vaccins, 5 sont des sédatifs/anesthésique et 4 des antiparasitaires.

Le nombre de déclarations d'effets indésirables n'est qu'un des éléments d'appréciation du risque potentiel que représente l'utilisation d'un médicament. Il est en effet indispensable de rapporter ce nombre brut de cas au nombre total d'animaux exposés sur la période considérée. C'est ce que permet d'apprécier l'incidence.

Le calcul de l'incidence des effets indésirables de ces 28 médicaments montre que, pour 25 médicaments, l'incidence reste très rare (inférieure à un cas pour 10 000) et que dans aucun cas, l'incidence n'est supérieure à un cas pour 100 animaux traités.

Il convient également de bien garder à l'esprit que certes l'incidence est un paramètre important dans la surveillance des médicaments, mais que compte tenu de ses modalités de calcul, il demeure une donnée relative. Pour cette raison, en complément des résultats statistiques obtenus, la surveillance d'un médicament vétérinaire prend en compte d'autres facteurs comme le profil des signes cliniques observés par rapport au profil pharmaco-toxicologique des molécules impliquées, leur gravité ainsi que l'évolution dans le temps (épiphénomène ou persistance dans le temps).

Les faits marquants 2011

Les résultats des données de pharmacovigilance peuvent conduire à des modifications des autorisations des médicaments vétérinaires voire à des suspensions ou abandons de ces AMM.

Lorsque l'AMM octroyée est une AMM centralisée, toute décision de modification ou de suspension est prise par la Commission Européenne. En cas d'AMM nationale, ces décisions relèvent de la compétence de l'Anses-ANMV. Toutefois, pour les AMM nationales obtenues après une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, seule une mesure temporaire de suspension peut être notifiée à titre conservatoire par l'Anses-ANMV dans l'attente de la fin de l'instruction européenne. En effet, pour ces AMM nationales issues de procédures européennes d'autorisation, les mesures de gestion appliquées par une autorité compétente sont **automatiquement** soumises à l'arbitrage des instances européennes. La décision de la Commission européenne, en conclusion de la procédure d'arbitrage, s'impose alors aux autorités compétentes qui doivent la transposer en décisions nationales (décisions de suspension des vaccins HIPRABOVIS PNEUMOS® et PREGSURE BVD®). A contrario, l'Anses-ANMV conserve toutes ses prérogatives pour les AMM purement nationales.

Par ailleurs, le titulaire d'AMM a également la possibilité, à tout moment, y compris suite à l'évaluation de données de pharmacovigilance, d'abandonner l'autorisation dont il bénéficie pour un médicament (PROPOCLEAR®, PREGSURE BVD®, TETAMOPHILE®).

Suite aux suspicions de manque d'efficacité des vaccins contre la maladie hémorragique du lapin, des travaux scientifiques associant notamment le laboratoire de l'Anses de Ploufragan ont mis en évidence l'apparition d'un nouveau variant génétique du RHDV.

Enfin, en 2011, la France a délivré sa première AMM pour un médicament vétérinaire classé comme stupéfiant. Le COMFORTAN®, un analgésique injectable à base de méthadone destiné aux chats et aux chiens, est aussi la première méthadone injectable du marché français, puisque chez l'homme, seules des formes orales sont autorisées. L'octroi de l'AMM a été conditionné à la mise en place par le titulaire, en lien avec le distributeur de ce produit en France, d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Il s'agit du premier PGR imposé par l'Anses-ANMV. Celui-ci se justifie par le risque que constitue l'arrivée sur le marché français d'une méthadone vétérinaire, qui plus est injectable : risque de détournement, d'abus et de mésusage par la population toxicomane mais également des risques d'accidents non négligeables pour les animaux traités et pour l'utilisateur.

Le bilan 2011 des effets indésirables chez l'homme

Les effets indésirables chez l'homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, ou bien par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou encore suite à une erreur de manipulation, un mésusage ou un abus du médicament vétérinaire.

L'Anses-ANMV ou le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon reçoivent directement quelques déclarations d'effets indésirables chez des êtres humains suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires mais la grande majorité de ces cas sont enregistrés dans le cadre de la réponse téléphonique d'urgence auprès des centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV).

Les 421 cas d'effets indésirables recensés en 2011 concernent au moins 208 médicaments vétérinaires différents. Les principales classes thérapeutiques concernées sont les antiparasitaires (30 %), les vaccins (22 %) et les euthanasiques (6%). Les déclarations se répartissent ensuite entre les différentes autres classes thérapeutiques. En dehors des déclarations liés aux euthanasiques, les symptômes décrits ont été des irritations

transitoires et relativement bénignes : signes essentiellement cutanés, oculaires et/ou respiratoires avec les antiparasitaires externes, ou réactions inflammatoires en cas d'injections accidentelles

Une évaluation approfondie des 45 cas d'effets indésirables survenus chez les enfants de 0 à 10 ans a été réalisée par un groupe de travail du Comité de coordination de Toxicovigilance humaine. Les résultats montrent que les circonstances d'exposition sont celles attendues puisque les intoxications sont accidentelles dans plus de 90% des cas, que les produits en cause sont pour la plupart destinés aux animaux de compagnie et qu'il s'agit également majoritairement d'antiparasitaires. La répartition mensuelle des cas d'exposition a montré une prédominance des cas du printemps à l'automne. Cette répartition est possiblement liée à l'utilisation saisonnière des antiparasitaires qui est moindre en hiver, notamment chez les animaux domestiques. La plupart de ces expositions n'ont entraîné que des signes d'irritation limités à la voie de contact et de gravité faible sauf dans 3 cas liés à l'ingestion d'un tranquillisant vétérinaire, le CALMIVET.

Conclusion

Les résultats du bilan 2011 montrent que le système de pharmacovigilance vétérinaire mis en place en France permet de mettre en évidence de nouveaux signaux qui, une fois expertisés complètent les informations disponibles sur les médicaments vétérinaires autorisés et d'assurer ainsi une surveillance post AMM.

Toutefois ces résultats montrent également un faible nombre de déclaration dans certaines filières notamment les filières aviaires et porcines. Ces points ont été soulevés lors de la réalisation de missions d'inspection décidées par les pouvoirs publics suite à la survenue de l'affaire MEDIATOR dans le secteur humain.

Aussi deux thématiques vont être prioritairement développées par l'Anses-ANMV, **la communication** en matière de pharmacovigilance vétérinaire et **la promotion des déclarations dans les filières industrielles**.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance vétérinaire est la surveillance des effets des médicaments vétérinaires et l'information sur le risque d'effet indésirable. Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est actuellement très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans les cas très encadré de la cascade¹, d'un médicament à usage humain,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal,
- le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus,
- ainsi que les problèmes environnementaux.

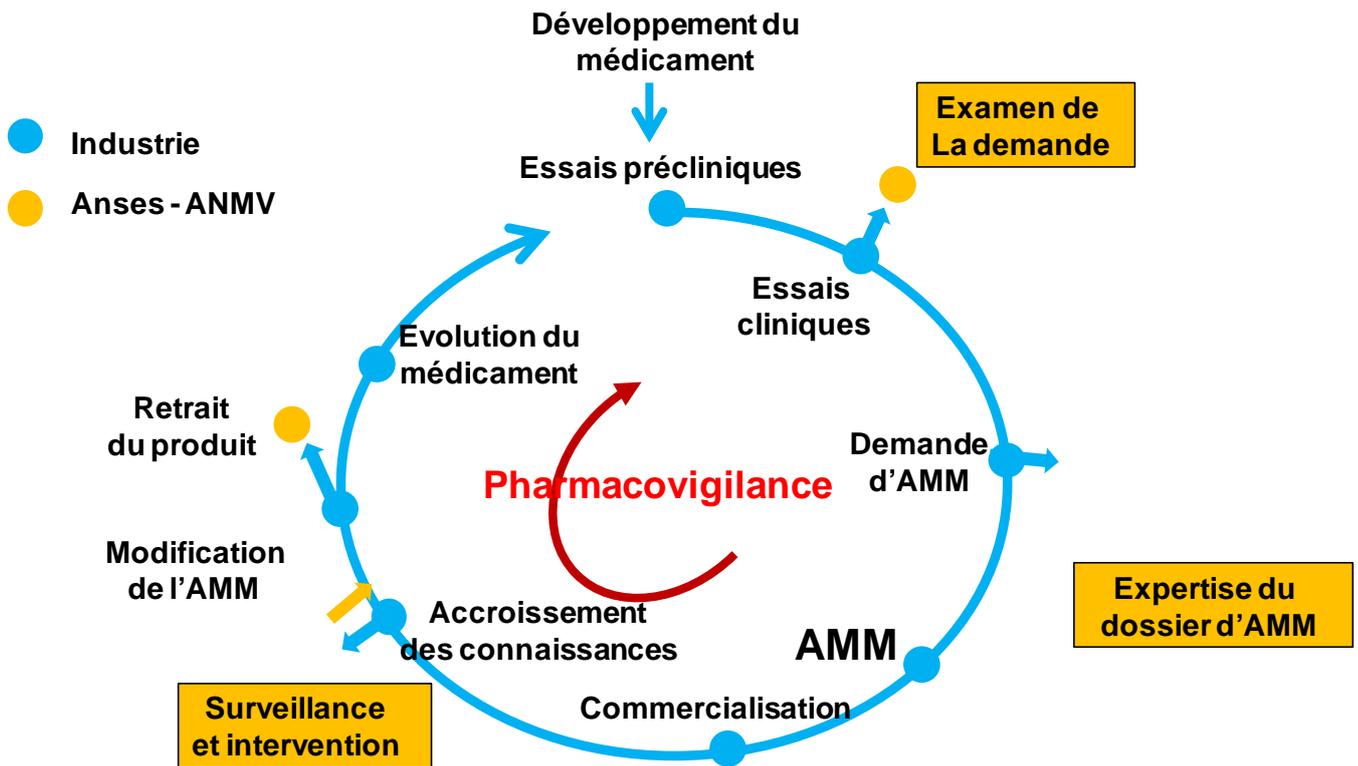
La pharmacovigilance comprend l'enregistrement des données transmises, leur expertise, l'appréciation de la relation de causalité entre le médicament et les effets constatés, l'évaluation et le suivi du rapport bénéfice-risque et, si nécessaire, la prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi voire arrêt de la commercialisation du médicament).

Cette activité de veille s'exerce sur les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Anses-ANMV ou d'une autorisation de mise sur le marché européen délivrée par la Commission européenne, sur les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par l'Anses-ANMV mais également sur les autovaccins.

Les essais cliniques qui sont mis en place et expertisés dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament sont réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées. L'AMM accordée peut mentionner un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir ainsi que des précautions d'utilisation. Il n'en demeure pas moins que c'est grâce à l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain que l'on pourra véritablement apprécier les effets indésirables de ce médicament.

En effet, la pharmacovigilance, réalisée sur un grand nombre d'observations, permet de mieux appréhender la nature, l'incidence et les facteurs de risque (espèce, race, âge, affections pré existantes, ...). Les informations ainsi récoltées et analysées permettent une meilleure information des prescripteurs comme des utilisateurs sur les précautions à observer voire sur les risques potentiels suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires.

¹ : usage hors AMM encadré réglementairement par le code de la santé publique (L.5143-4) qui définit dans quelles conditions un vétérinaire peut dans des cas exceptionnels recourir à l'usage d'un médicament humain en cas d'indisponibilité sur le marché de médicament vétérinaire pour soigner la pathologie diagnostiquée pour l'espèce concernée.



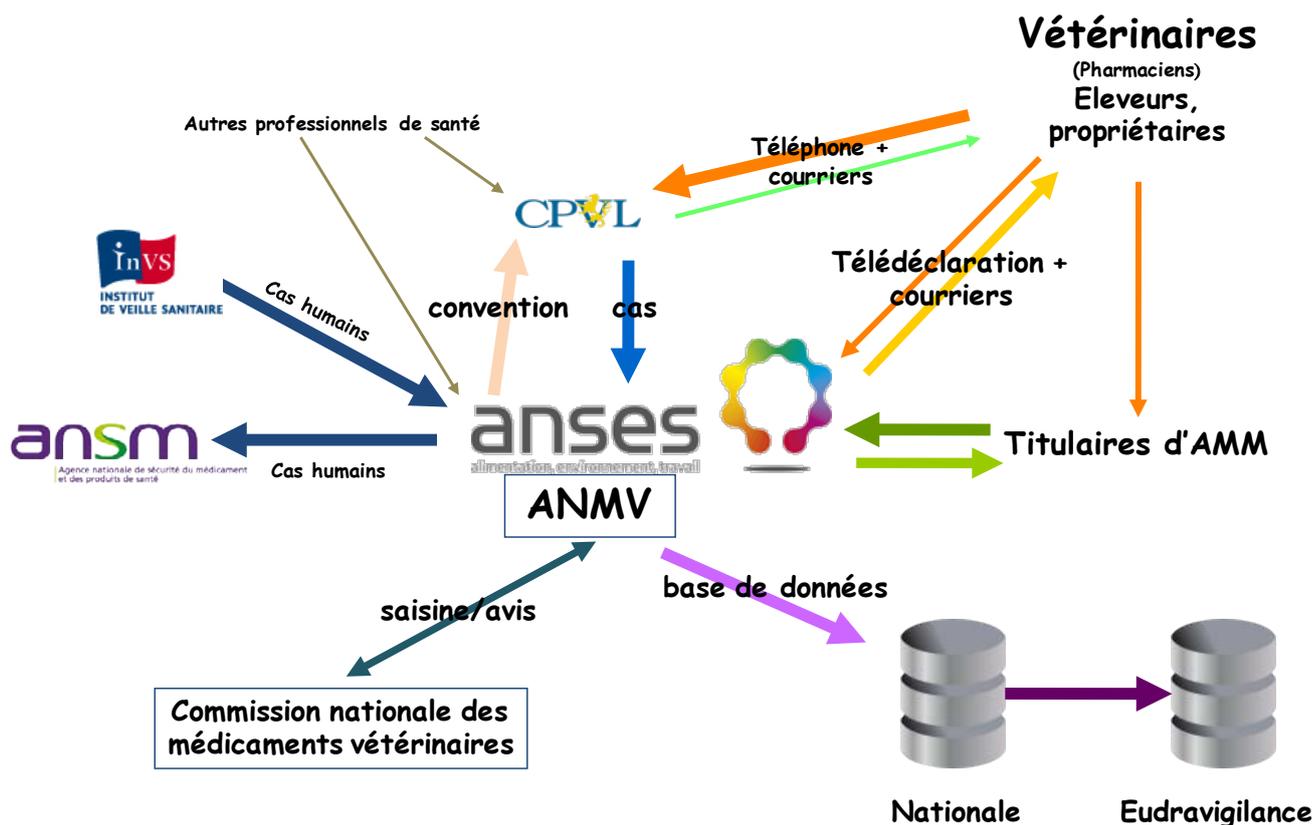
Pharmacovigilance et cycle de vie du médicament

I – L'ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

I – 1 LE SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE

La surveillance des effets indésirables s'effectue grâce au système national de pharmacovigilance vétérinaire dont les principaux acteurs sont indiqués ci-dessous :

Le système national de pharmacovigilance vétérinaire



Pour que le système de pharmacovigilance fonctionne correctement, il faut que les effets indésirables et les autres informations entrant dans le périmètre de la pharmacovigilance soient déclarés.

Sans déclaration, le système de pharmacovigilance ne peut pas fonctionner. Les vétérinaires représentent la principale source de déclaration (cf le paragraphe « Circuit de déclaration et typologie des déclarants »).

Parmi les acteurs du système national (Cf annexe 1), le département Pharmacovigilance de l'Anses-ANMV occupe une place centrale dans la mesure où il est chargé d'animer et de coordonner ce système national de pharmacovigilance vétérinaire.

Placé au sein de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, le département pharmacovigilance centralise toutes les déclarations d'effets indésirables et est responsable de l'exploitation de la base de pharmacovigilance nationale.

Après expertise, les déclarations collectées sont transmises dans la base européenne des effets indésirables (EUDRAVIGILANCE) et à l'ANSM pour les cas humains. Les déclarations transmises directement à l'ANMV et au CPVL sont transmises également au titulaire de l'AMM concerné.

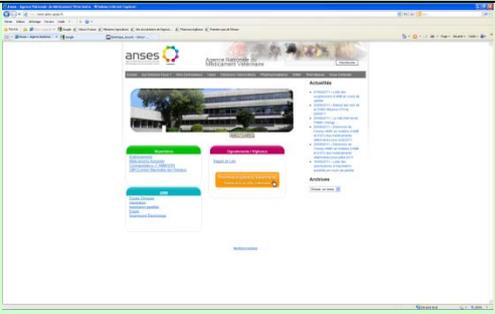
Le département pharmacovigilance travaille en étroite collaboration avec les autres départements de l'ANMV :

- il est en lien avec le département AMM, lors de l'instruction des procédures d'AMM en évaluant les systèmes de pharmacovigilance des futurs titulaires. Une fois le médicament autorisé, il expertise le rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire dans le cadre du renouvellement quinquennal ou lors de demandes de modifications d'AMM déposées par le titulaire. Les départements pharmacovigilance et AMM travaillent également en étroite collaboration lorsque les données de pharmacovigilance entraînent une décision sur une AMM (modification, suspension, ...).

- il est en lien avec le département Inspection et Contrôles lors du contrôle des systèmes de pharmacovigilance mis en place par les exploitants.

La surveillance des effets indésirables par le Département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV intervient à deux niveaux différents :

- une surveillance en continu des effets indésirables survenus en France par le biais des déclarations qui sont transmises au département pharmacovigilance. Ces déclarations sont transmises à l'ANMV soit par l'intermédiaire des titulaires d'AMM, soit directement par courrier ou par télédéclaration (Cf. encadré **TELEDECLARATION**), soit par le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon, soit, dans le cas des effets indésirables chez l'Homme, principalement par les centres antipoison (CAP).
- une surveillance rétrospective de la totalité des effets indésirables survenus dans l'ensemble des pays dans lesquels est commercialisé le médicament concerné, par le biais des rapports périodiques actualisés de sécurité qui sont transmis par les titulaires d'AMM à l'ANMV selon une fréquence fixée réglementairement (Cf annexe 1) ainsi que lors du renouvellement de l'AMM qui intervient 5 ans après l'autorisation initiale. Ces différents bilans, comportent entre autre le nombre d'unités vendues et permettent de réévaluer le rapport bénéfice-risque du médicament concerné .

TÉLÉDECLARATION	
	Un portail de télédéclaration des effets indésirables a été mis à disposition des déclarants en février 2010, sur les sites internet de l'Anses et de l'Anses ANMV. Ainsi, sur les 238 déclarations transmises directement à l'Agence en 2011, 143 ont été transmises par cette voie.

I - 2 L'EUROPE

I-2.a - Le rôle de l'Anses-ANMV au niveau européen

Le médicament vétérinaire fait l'objet d'un encadrement réglementaire européen important. En décembre 2011, un recueil de lignes directrices spécifiques à la pharmacovigilance vétérinaire a été publié par la Commission européenne (Vol 9B – Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for veterinary use). Ce document précise les obligations prévues par la directive 2001/82/CE modifiée que doivent respecter les titulaires d'AMM, les autorités compétentes ainsi que l'EMA. Il détaille également les exigences techniques du circuit de transmission électronique des informations en matière de pharmacovigilance.

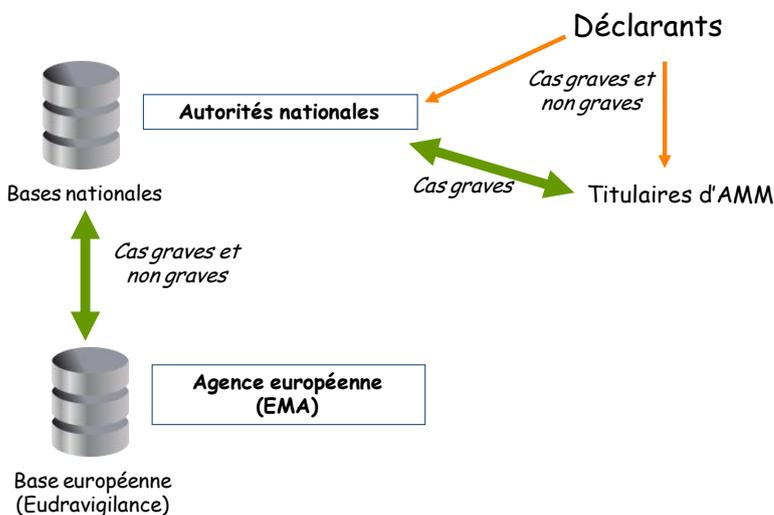
L'action de l'Anses-ANMV, au travers de son département pharmacovigilance, s'inscrit donc dans un cadre européen. À ce titre, les experts du département participent au groupe de travail Pharmacovigilance du Comité des Médicaments Vétérinaires (CVMP) placé auprès de l'EMA. Ce comité est chargé de préparer l'avis de l'agence européenne sur toute question relative à l'évaluation des médicaments vétérinaires. Un expert de l'ANMV participe également aux groupes de travail s'intéressant au réseau informatique et à la base de données EUDRAVIGILANCE.

LE COMITÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES (CVMP)

Ce comité, placé au sein de l'EMA, est composé d'un membre et d'un suppléant par État membre de l'Union européenne et pour 2 États de l'espace économique européen - EEE (Norvège et Islande). À ces 29 membres désignés par leur pays d'origine, s'ajoutent le président et 5 membres cooptés pour leur compétence dans un domaine particulier. Le secrétariat du comité est assuré par l'EMA.

Au niveau des déclarations d'effets indésirables, l'ANMV transmet les déclarations d'effets indésirables qu'il reçoit suivant le schéma ci-dessous :

Circuit des effets indésirables en Europe et rôle de l'Anses-ANMV



Les cas graves doivent être transmis sous 15 jours suivant leur réception par les autorités nationales dans la base de données européenne EUDRAVIGILANCE. Tout effet indésirable survenu sur l'homme est considéré d'un point de vue réglementaire comme un cas grave qui doit donc faire l'objet d'une transmission sous quinzaine. Pour les cas non graves, il n'existe pas actuellement d'obligation réglementaire de transmission par voie électronique de ces déclarations. L'Anses-ANMV a toutefois fait le choix de transmettre dans EUDRAVIGILANCE la totalité des déclarations, graves et non graves, qu'elle enregistre. C'est ainsi qu'en 2011, plus de 3500 déclarations (2836 de 2011 et reliquat 2010) ont été transmises par l'agence.

Le département pharmacovigilance assure également à la demande de l'EMA la surveillance des médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM centralisée pour lesquels la France a agi comme rapporteur au cours de la procédure d'autorisation.

I-2.b - Les décisions relatives aux médicaments vétérinaires

Les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires sont délivrées soit par la Commission européenne (AMM centralisées) soit par l'Anses-ANMV. Les décisions nationales délivrées par l'Anses-ANMV sont issues soit de procédures européennes (reconnaissance mutuelle ou décentralisée) soit d'une procédure nationale (Cf annexe 3).

L'organisation européenne a pour conséquence l'adoption de mesures harmonisées en Europe certes pour les AMM centralisées mais également pour les autorisations nationales délivrées à l'issue d'une procédure européenne. Une fois les mesures adoptées, chaque État membre est contraint de les mettre en œuvre même s'il a émis un avis divergent au cours de la procédure.

Ainsi, aucune mesure définitive ne peut être prise par l'Anses-ANMV dès lors qu'il s'agit d'un médicament vétérinaire ayant obtenu son AMM via une procédure européenne ou d'une AMM centralisée. Seule une mesure temporaire de suspension peut être notifiée à titre conservatoire par l'État membre dans l'attente de la fin de l'instruction européenne.

Toutes les mesures de gestion telles qu'une suspension, un retrait de l'AMM ou une modification sont prises par la commission européenne après avis du CVMP (Cf. dans la partie V, l'exemple du TROCOXIL). Pour une AMM nationale obtenue après une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, les mesures de gestion appliquées par une autorité compétente sont **automatiquement** (article 78 de la directive 2001/82/CE modifiée) soumises à l'arbitrage des instances européennes (avis CVMP puis Commission européenne). La décision de la Commission européenne, en conclusion de la procédure d'arbitrage, s'impose aux autorités compétentes qui doivent la transposer en décisions nationales (Cf.VI-1 HIPRABOVIS PNEUMOS®). A contrario,

CAS GRAVE CHEZ UN ANIMAL

Définition réglementaire

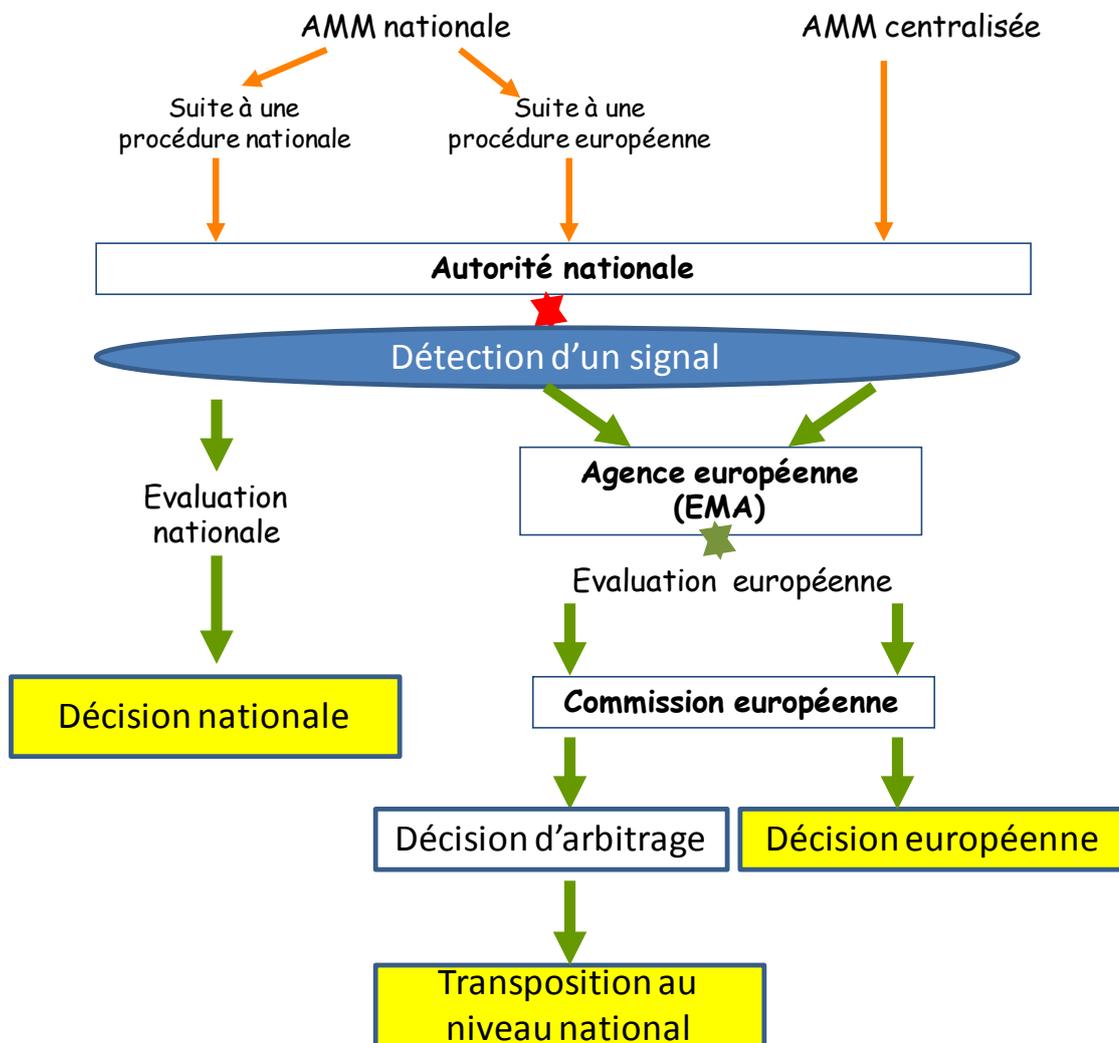
Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable grave est un effet indésirable qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort.

Définition opérationnelle

Cf. Annexe 2

l'autorité compétente nationale conserve toutes ses prérogatives pour les AMM purement nationales (Cf. VI-4 TETAMOPHILE®).

Pharmacovigilance et décisions

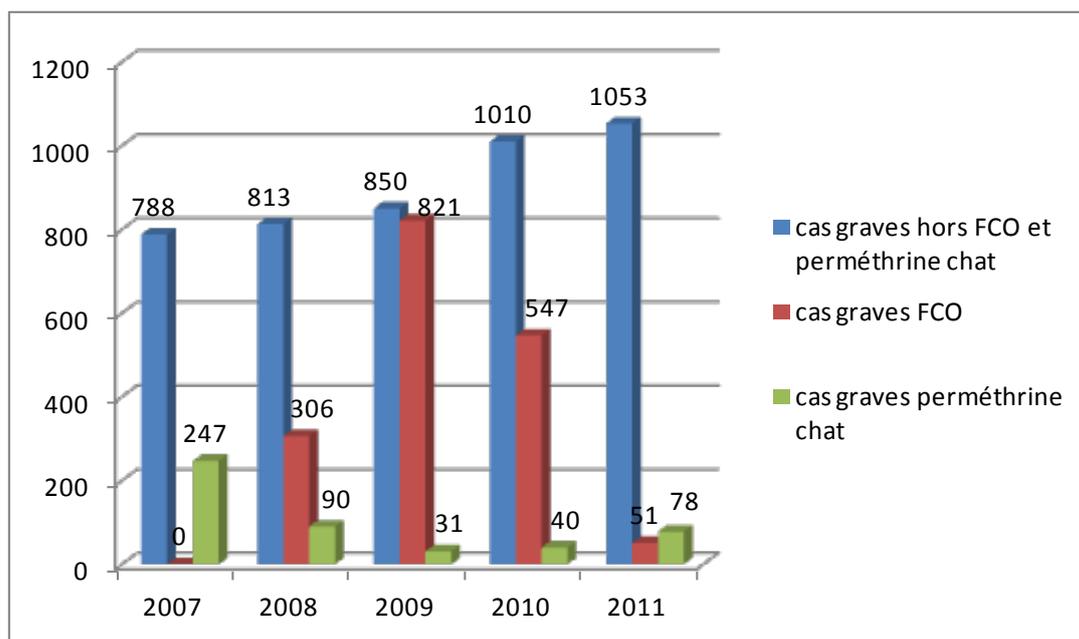


II - L'ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS GRAVES AU COURS DES 5 DERNIÈRES ANNÉES

L'évolution du nombre total des cas d'effets indésirables **graves** survenus chez l'animal, reçus au cours des cinq dernières années, est représentée sur le schéma ci-dessous. 2 épiphénomènes particuliers en ont augmenté transitoirement le nombre: il s'agit des cas graves en lien avec la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO) et de ceux survenus chez le chat en lien avec l'administration de la perméthrine (antiparasitaire externe).

En conséquence, la représentation des effets indésirables graves au cours du temps a été établie en comptabilisant séparément les déclarations en lien avec ces 2 épisodes. Les données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables graves survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'un médicament à usage humain.

Depuis 2007, le nombre de cas graves déclarés (hors FCO et hors perméthrine chez le chat) progresse régulièrement et en 5 ans, ce nombre a augmenté de 34 %. Cette augmentation concerne globalement l'ensemble des espèces animales. Par contre, en termes de classe thérapeutique, la plus grosse augmentation au cours de cette période concerne les vaccins. Ce phénomène est à rapprocher de 2 éléments distincts mais complémentaires : d'une part l'évolution des chiffres de vente des vaccins au cours de cette période et d'autre part, une évolution des méthodes d'expertise des effets indésirables. En effet, pour ce dernier point, depuis plus d'un an, les manifestations allergiques observées lors des réactions anaphylactiques sont généralement classées en cas graves alors que précédemment elles étaient la plupart du temps classées en cas non graves.



La fièvre catarrhale ovine (FCO)

Reconnue maladie réputée contagieuse, la FCO a fait l'objet d'une vaccination obligatoire pour les deux sérotypes 1 et 8 lors des campagnes 2008-2009 et 2009-2010. De plus, l'indemnisation des éleveurs par le ministère en charge de l'agriculture était initialement conditionnée à la transmission d'une déclaration au département pharmacovigilance. Entre 2008 et 2010, l'Anses ANMV a ainsi reçu un nombre élevé (2155) de déclarations suite à l'administration de vaccins FCO. Sur l'ensemble de ces déclarations, la majorité était grave (1674). Compte tenu de l'évolution de la maladie, le caractère obligatoire de la vaccination a été supprimé en 2011. Le nombre de déclarations de cas graves en lien avec l'administration de ces vaccins a alors très fortement

diminué : seulement 51 cas graves FCO ont été collectés, ce qui correspond à 0,05 % du total des cas graves reçus cette année là.

Au cours des 3 années où les déclarations de cas ont été importantes, plusieurs axes de communication sous différentes formes ont été mis en œuvre. Des bilans ont ainsi été mis en ligne sur le site de l'Anses ANMV. Cette information a été complétée par des actions plus spécifiques telles que la mise à disposition d'une plaquette dédiée à la FCO lors du SPACE (salon des productions animales) de 2008 et 2009 à Rennes. En lien avec la commission nationale de pharmacovigilance, l'Anses ANMV a également assuré la publication d'un numéro spécial de la lettre de pharmacovigilance entièrement consacré à la vaccination FCO en novembre 2008.

Le point d'orgue de ces actions de communication a eu lieu en décembre 2009 à l'occasion d'une réunion presse au siège de l'AFSSA. A cette occasion, le département avait pris un certain nombre d'engagements, comme la mise à disposition de la télédéclaration (mise en place en février 2010) et un retour systématique aux déclarants par l'envoi d'un courrier (mis en place également début 2010).

Enfin, en 2010, à l'occasion de la mise en œuvre d'une campagne de vaccination volontaire, l'Anses ANMV a participé, dans le cadre d'une information du ministère en charge de l'agriculture, à l'élaboration du guide pratique de la vaccination FCO en fournissant les éléments actualisés en matière d'effets indésirables.

La perméthrine chez le chat

La perméthrine est un antiparasitaire autorisé chez le chien qui peut provoquer des effets indésirables graves chez les chats et entraîner leur mort. Les chats affectés présentent majoritairement des troubles nerveux (tremblements, convulsions, ataxie, agitation, hyperesthésie, coma) associés ou non avec des signes digestifs tels que l'hypersalivation.

Après examen des données de pharmacovigilance, la commission nationale de pharmacovigilance, saisie par l'ANMV, a recommandé l'amélioration de la lisibilité des emballages pour la contre indication relative au « chat ». Elle a suggéré également l'ajout de mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables susceptibles d'être observés chez le chat [« *peut entraîner des convulsions pouvant être mortelles* »] et à la conduite à tenir si des effets indésirables surviennent chez le chat [« Laver le chat avec un shampoing ou de l'eau savonneuse. Consulter rapidement votre vétérinaire traitant. »]

Suite à l'avis de la commission, d'une part des actions de communication ont été réalisées (encart dans le numéro 2 de la lettre de pharmacovigilance et communiqué de presse de l'ANMV le 11 juillet 2006) et d'autre part, des décisions de modification d'office des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés ont été préparées par l'ANMV imposant de nouvelles règles d'étiquetage à compter de janvier 2007.

Par la suite, il a été constaté une forte diminution du nombre de cas enregistrés à partir de 2008 (environ 3 fois moins qu'en 2007). Cette baisse du nombre de cas déclarés entre 2008 et 2010 s'est certes accompagnée d'une diminution des volumes de vente des principaux médicaments incriminés au cours de cette période mais pas suffisante à elle seule pour expliquer cette tendance. La modification des étiquetages des différentes spécialités (comme l'ajout d'un pictogramme significatif) a donc permis d'attirer l'attention des utilisateurs sur la contre-indication formelle d'utilisation chez le chat.

En 2011, le nombre de cas a connu une augmentation par rapport aux années précédentes, mais cette évolution est corrélée à une croissance globale des volumes vendus pour cette catégorie de médicaments et non à une modification de l'incidence des effets indésirables (laquelle est demeurée relativement constante).

III - LES EFFETS INDESIRABLES SUR LES ANIMAUX EN 2011

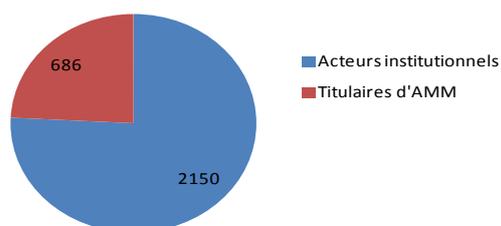
En 2011, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 2836 cas chez les animaux, dont 43 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves.

Les données présentées dans ce chapitre concernent la totalité des déclarations enregistrées par l'Anses-ANMV en 2011 sur les animaux (cas graves et non graves).

III - 1 CIRCUIT DE DECLARATION ET TYPOLOGIE DES DECLARANTS

En 2011, le circuit de déclarations s'établit comme suit :

Circuit de déclaration des cas animaux (graves+ non graves)

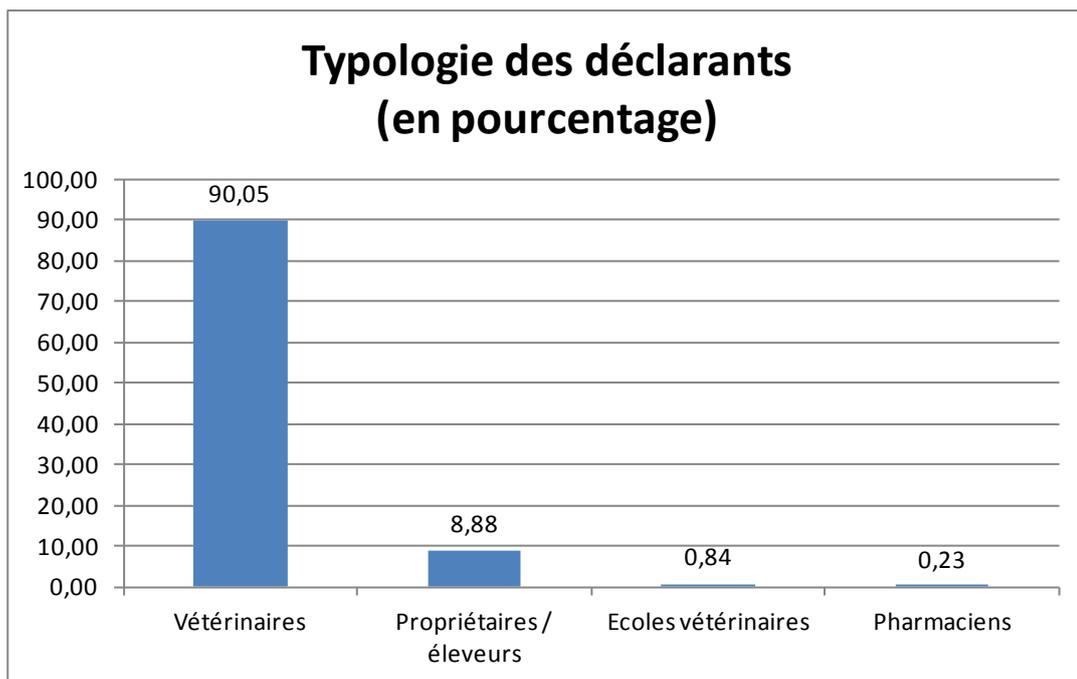


76 % des déclarations enregistrées en 2011 dans la base nationale ont été transmises directement aux acteurs institutionnels : soit au CPVL, soit au département pharmacovigilance de l'Anses ANMV. Le CPVL a recueilli 30 % des cas graves et 93 % des cas non graves.

Pour les déclarations (graves et non graves) qui leur sont transmises directement par les déclarants, les titulaires d'AMM ont l'obligation de déclarer sous quinzaine à l'Anses-ANMV les cas graves concernant leurs médicaments. Ces cas graves envoyés par les titulaires représentent 24 % des cas enregistrés par l'ANMV.

Par ailleurs les titulaires d'AMM participent au système de pharmacovigilance par l'envoi régulier selon un calendrier défini réglementairement de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs). Ces rapports font la synthèse des cas (graves et non graves) collectés et analysés par le titulaire d'AMM. Ainsi l'ensemble des cas collectés (graves, non graves) par les titulaires d'AMM sont transmis à l'Anses-ANMV (annexe 1). Dans le cadre de ce bilan, seules les déclarations transmises électroniquement par les titulaires ont été prises en compte.

Comme l'indique le tableau ci-dessous, les effets indésirables qui sont déclarés directement aux acteurs institutionnels le sont principalement par les vétérinaires (90 %). Les Ecoles vétérinaires contribuent pour 0,8 % du total des déclarations et les pharmaciens pour 0,23 %.



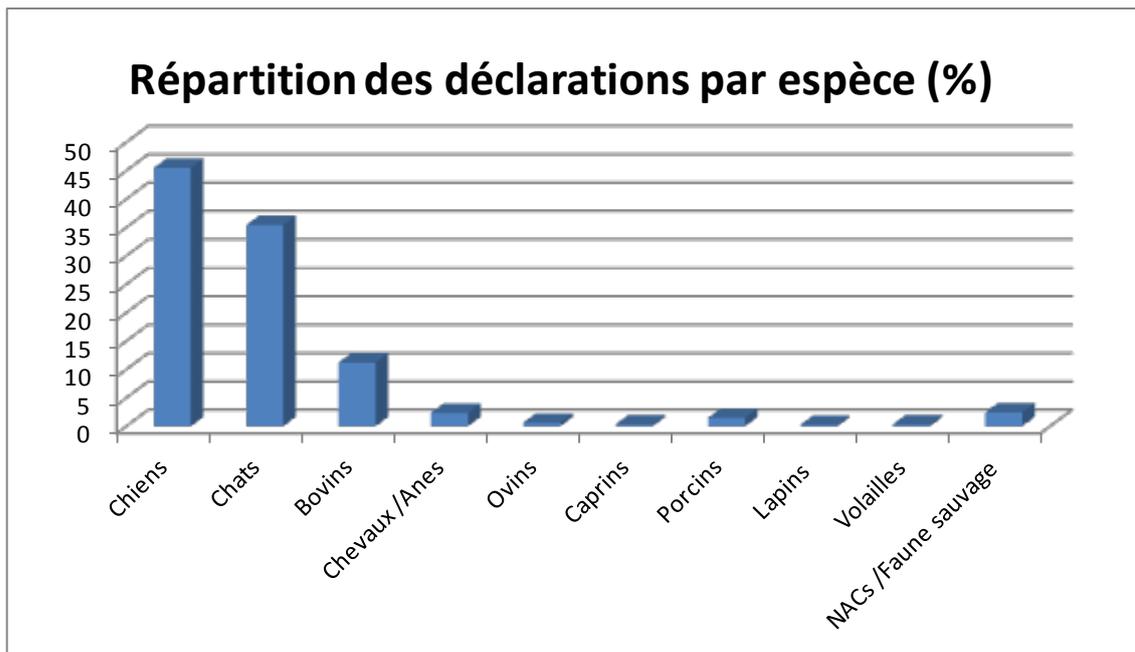
Bien que la réglementation ne prévoit pas que les propriétaires et les éleveurs puissent être à l'origine d'une déclaration d'effets indésirables, ces déclarations sont malgré tout prises en compte par le département pharmacovigilance.

Le pourcentage de déclarations directement transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs augmente progressivement. En effet, cette catégorie de déclarants représentait 6,63% des déclarations en 2010 contre 8,88 % en 2011. Toutefois, elle reste encore très minoritaire.

III - 2 REPARTITION DES CAS PAR ESPECES

La très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2011 concernent les carnivores domestiques avec 81 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 11 % des déclarations.

Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.



III - 3 REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR ESPECE ET PAR CLASSE THERAPEUTIQUE

Une déclaration peut contenir plusieurs médicaments et chaque médicament appartient à une classe thérapeutique. Ainsi, en 2011, 3613 médicaments sont recensés dans les 2836 déclarations collectées pour l’animal. La répartition des effets indésirables par espèce en fonction de la (des) classe(s) thérapeutique(s) des médicaments cités dans les déclarations est présentée ci-après.

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux /Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins	Volailles	NACs /Faune sauvage	Total
Antiparasitaires externes	280	410	6	3	1	1	0	0	3	29	733
Antiparasitaires internes	280	261	47	12	3	2	2	0	1	14	622
Antibiotiques	130	64	89	13	0	2	4	2	6	10	320
Anti-inflammatoires (AINS)	134	32	25	10	0	0	0	0	0	4	205
Vaccins	354	143	170	28	17	4	42	7	1	12	778
Système nerveux / Anesthésiques	154	147	15	10	2	0	1	0	0	5	334
Appareil digestif	70	57	28	6	0	0	0	0	1	0	162
Hormones	48	20	5	0	0	0	2	0	0	3	78
Appareil génital et reproduction	45	59	6	2	0	1	1	0	0	0	114
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	47	19	4	0	0	0	0	0	0	1	71
Dermatologie	20	19	2	0	0	0	0	0	0	7	48
Autres	82	49	9	1	0	2	2	0	0	3	148
Total	1644	1280	406	85	23	12	54	9	12	88	3613

Les déclarations survenues chez les lapins ont été réparties entre les cas survenus dans les élevages industriels (colonne « lapins ») et ceux survenus chez les lapins domestiques (colonne « NACs »).

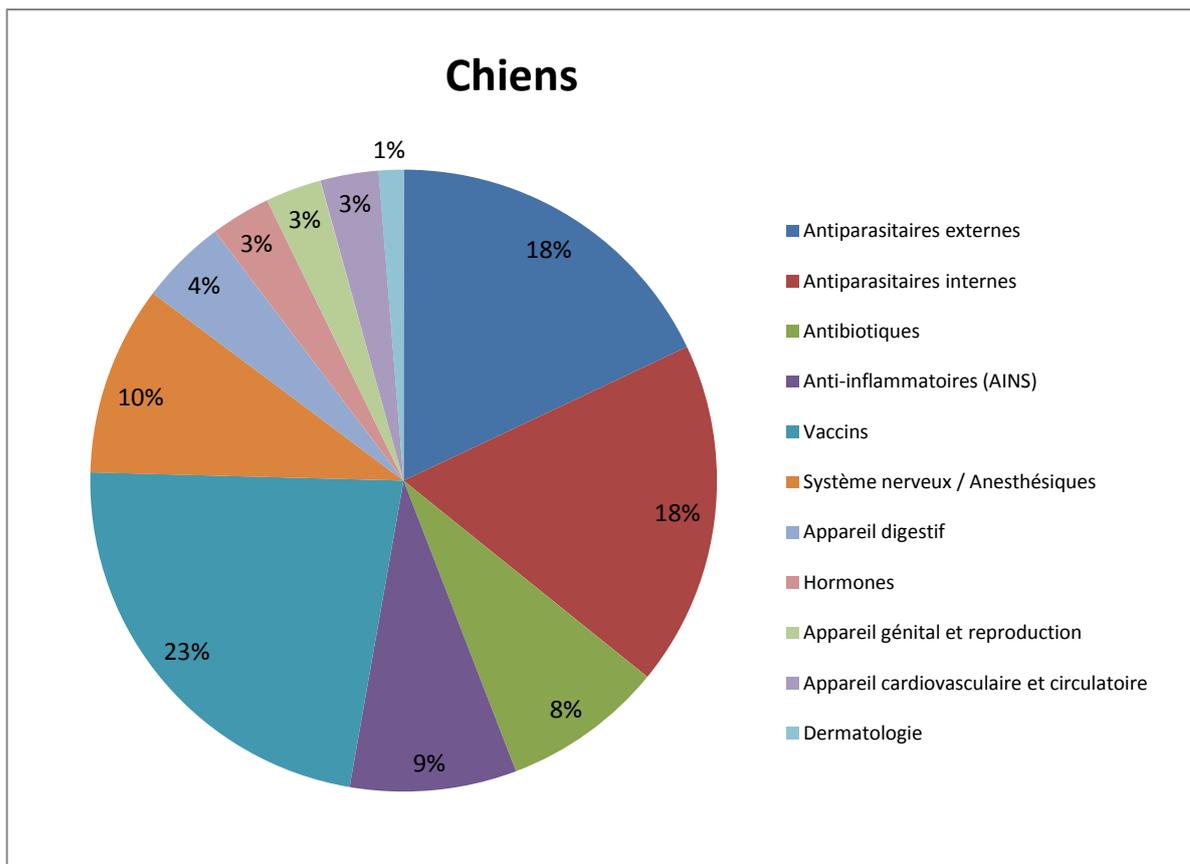
Il est à noter que certains types de médicaments étant très fréquemment associés (par exemple les anesthésiques, ou encore certains vaccins), la part totale de leurs catégories se trouve ainsi fortement augmentée.

Concernant les autovaccins, qui, en France, sont inclus dans le périmètre de la pharmacovigilance au même titre que les autres médicaments, aucune déclaration d'effets indésirables chez l'animal n'a été enregistrée en 2011.

III - 4 ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS UTILISES ET PAR ESPECE

III.4.a - Chiens

En 2011, chez les chiens, les déclarations collectées sont majoritairement liées aux antiparasitaires (36 %), réparties de façon équivalente entre antiparasitaires externes (18 %) et internes (18 %). Les vaccins sont impliqués dans 23 % des déclarations. Enfin, les anesthésiques et médicaments du système nerveux sont cités dans 12 % des déclarations.



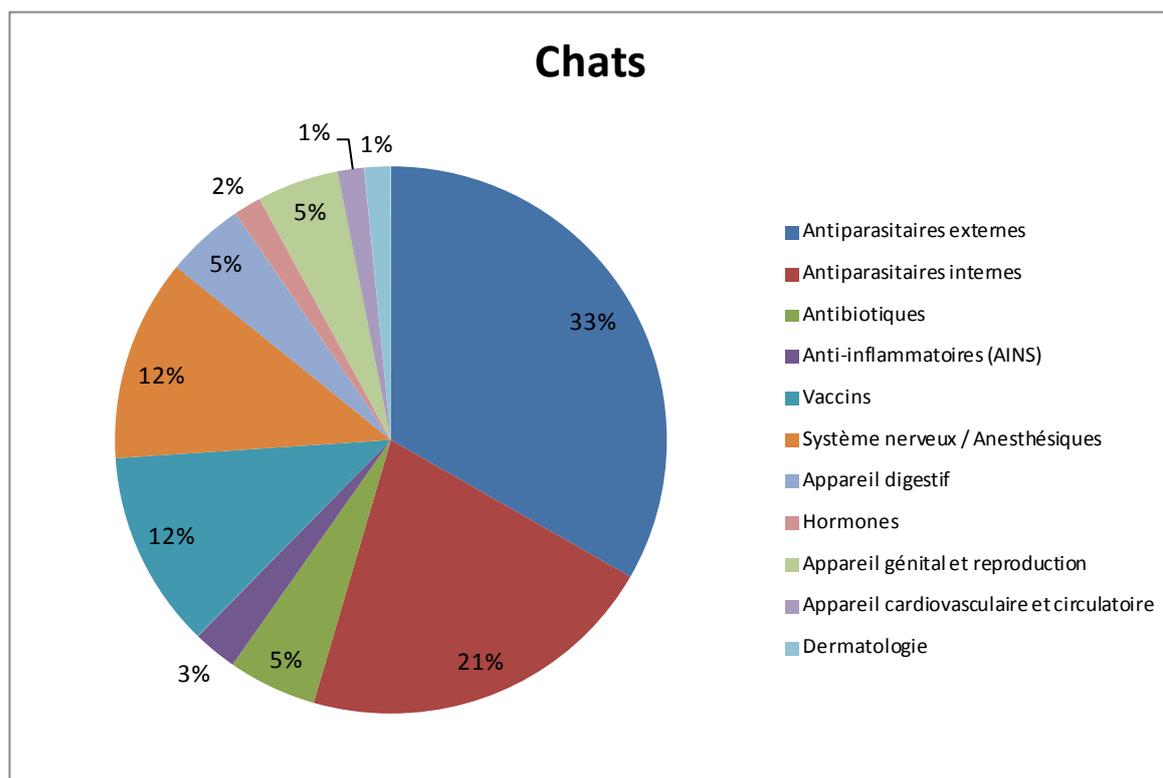
La part relativement importante représentée respectivement par les antiparasitaires, les vaccins et les agents actifs sur le système nerveux (principalement des anesthésiques) s'explique en grande partie par leurs contextes d'utilisation. En effet, qu'il s'agisse de traitements antiparasitaires saisonniers, de vaccinations de routine, ou de chirurgies de convenance (nécessitant donc une anesthésie), ces produits sont largement utilisés dans la population des animaux sains (par opposition aux autres catégories de médicaments vétérinaires, plus souvent réservées pour le traitement d'animaux malades). Plus qu'un profil de risque particulier, les chiffres ci-dessus reflètent donc une exposition beaucoup plus importante de la population animale à ce type de produits et/ou une réactivité plus élevée des déclarants par rapport à des effets survenant sur des animaux sains.

- De part leur mode d'action, la plupart des antiparasitaires entraînent principalement des effets secondaires d'ordre neurologique : ataxie, tremblements, léthargie, convulsions... Ces symptômes sont assez fréquemment associés à un surdosage ou à l'ingestion accidentelle de produits prévus pour un usage externe. Dans ce dernier cas, des troubles digestifs (hypersalivation, vomissements...) sont fréquemment associés. De plus, pour les topiques, des réactions cutanées au site d'application (prurit, irritation...) peuvent également apparaître.
- En ce qui concerne les vaccins, la très grande majorité des réactions rapportées se répartissent dans les trois catégories suivantes :
 - Réactions d'hypersensibilité, se traduisant par des symptômes locaux (de type œdème allergique, érythème, prurit...) et/ou généraux (vomissements, diarrhées, pâleur, hypotension...), pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique ;

- Réactions post-vaccinales fébriles, le plus souvent transitoires, associant une hyperthermie plus ou moins marquée et une baisse d'état général ;
 - Réactions locales au site d'injection (œdème, érythème, douleur, prurit...).
- Enfin, pour ce qui est des produits agissant sur le système nerveux, la plupart des effets secondaires déclarés correspond à leur mécanisme d'action. Ainsi, la grande majorité de ces produits étant des tranquillisants ou des anesthésiques (ainsi que des analgésiques, lesquels ont parfois également une action sédatrice), ils sont le plus souvent associés à l'apparition de léthargie, d'ataxie, et de dépression cardio-respiratoire (signes « en hypo ») voire d'arrêt cardio-respiratoire. Dans des cas plus rares toutefois, des réactions paradoxales peuvent apparaître (notamment suite à des anesthésies), associant des signes cliniques « en hyper », de type hyperactivité, agitation, voire convulsions.

III.4.b - Chats

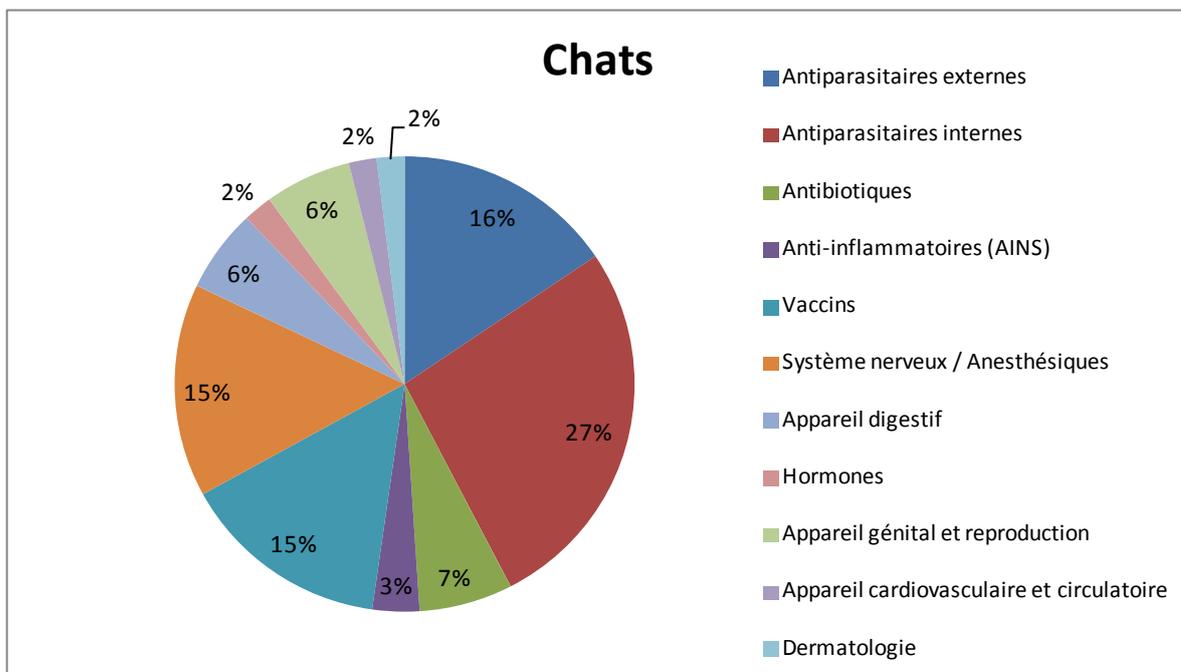
Chez les chats, les antiparasitaires représentent 54 % des déclarations, avec 33 % pour les antiparasitaires externes et 21 % pour les antiparasitaires internes. Les vaccins sont impliqués dans 12 % des cas. Enfin, comme chez le chien, les anesthésiques et médicaments du système nerveux sont cités dans 12 % des déclarations.



La typologie des effets indésirables enregistrés chez les chats s'avère très comparable - en termes de catégories de produits impliqués comme de symptomatologie - à celle constatée chez les chiens (pour les raisons exposées précédemment), avec toutefois une prédominance nettement plus marquée des antiparasitaires, et en particulier des antiparasitaires externes. Le principal élément expliquant cette différence est la grande fréquence des cas d'intoxication à la perméthrine chez le chat. En effet cette substance, très répandue dans les antiparasitaires destinés aux chiens, est extrêmement toxique chez le chat (provoquant

typiquement des tableaux convulsifs pouvant être mortels). En dépit de contre-indications claires, l'administration de ces produits à des chats génère régulièrement des cas. Ainsi, en 2011, sur 645 cas d'effets indésirables déclarés chez des chats suite à l'administration de traitements antiparasitaires, 259 (dont 78 graves) ont concerné de la perméthrine.

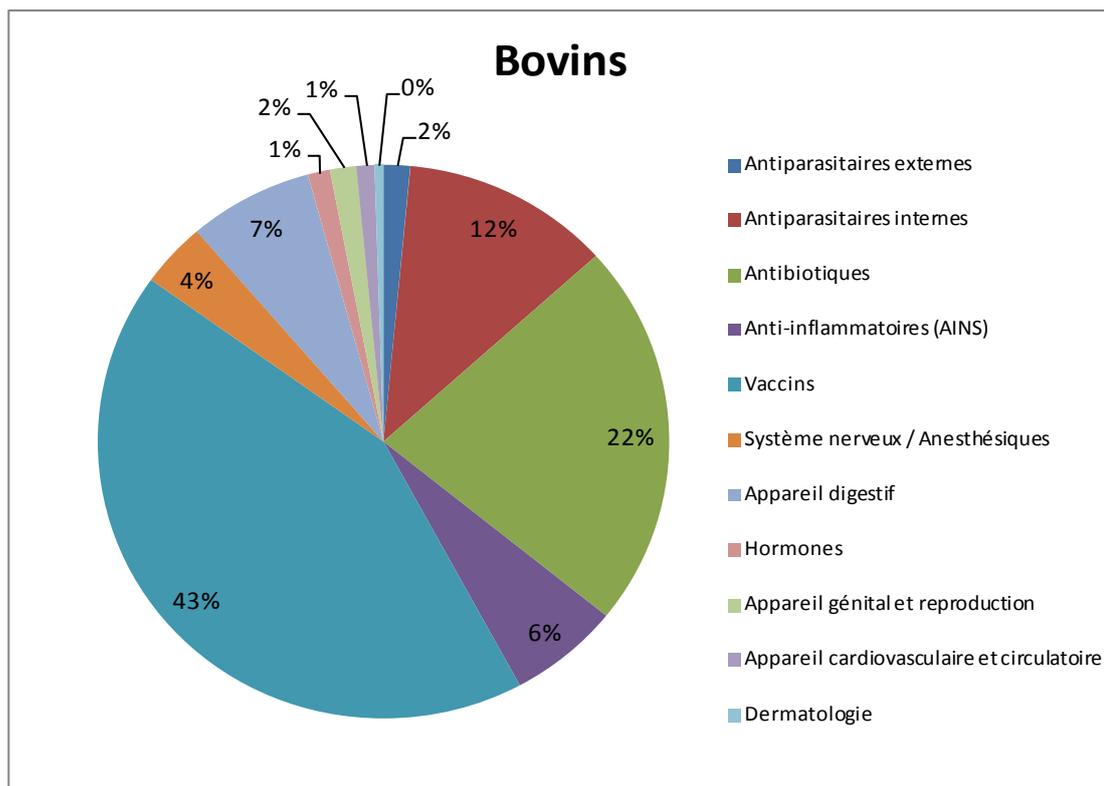
Si l'on supprime les déclarations liées à la perméthrine, la répartition des effets indésirables chez les chats par classe thérapeutique s'établit alors comme suit :



La part relative aux antiparasitaires externes est alors de 16 % (contre 33 % avec la perméthrine) et ce pourcentage devient comparable à ce qui est observé chez le chien avec cette catégorie de médicaments (18 %).

III.4.c Bovins

Chez les bovins, les vaccins représentent à eux seuls 43 % des déclarations. Dans cette catégorie thérapeutique, la part liée aux vaccins contre la FCO s'élève à 42,6 % (60 déclarations sur 141 ayant impliqué des vaccins, dont 51 cas graves). Les antibiotiques sont cités dans 22 % des déclarations.



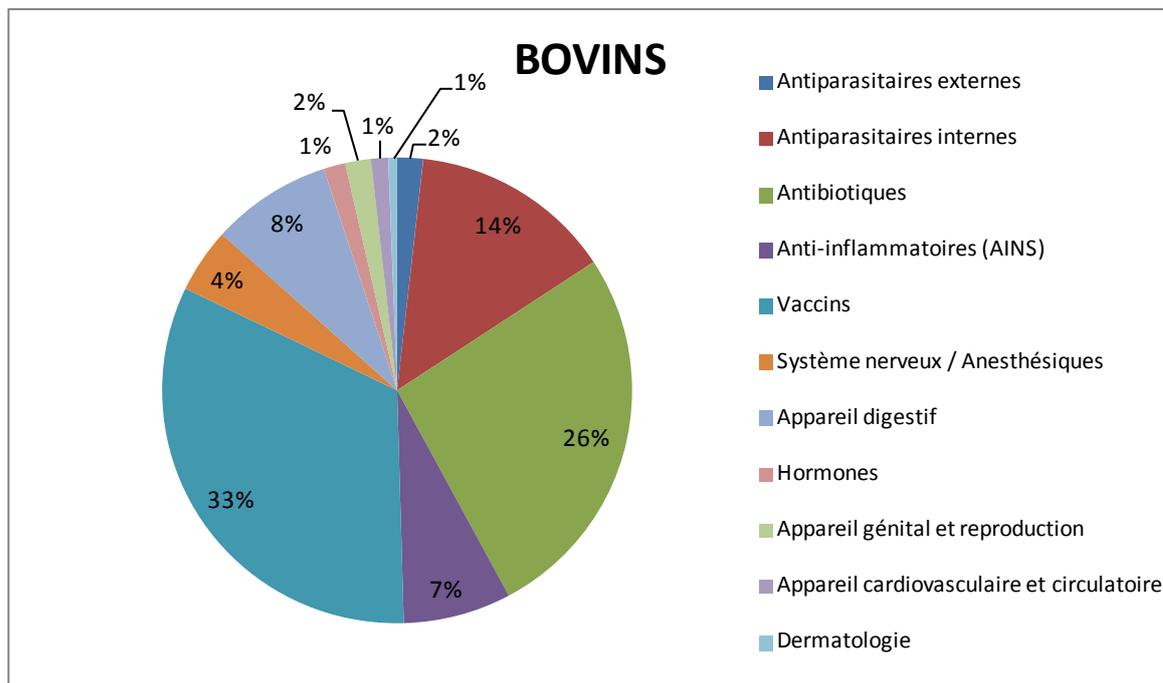
- Comme précédemment pour les chiens et les chats, les principaux effets secondaires associés à des **vaccinations** chez les bovins sont les réactions de type anaphylactiques (très souvent associées à des symptômes respiratoires dans cette espèce), pouvant être fatales. Les réactions fébriles transitoires, ainsi que les inflammations et/ou infections localisées au site d'injection, font également partie des effets indésirables relativement courants.

Par ailleurs, il n'est pas rare que soient rapportés des avortements chez des vaches ayant été vaccinées (notamment dans le cadre de vaccinations contre la FCO) ; toutefois, le lien de causalité avec le vaccin n'est pas toujours facile à évaluer en raison du « bruit de fond » important des avortements chez les bovins, et de l'absence fréquente d'examen complémentaires pour explorer des causes infectieuses.

En ce qui concerne les **antibiotiques**, comme pour les vaccins, la majorité des effets indésirables rapportés sont relatifs à des réactions de choc (hypersensibilité ou non, certaines molécules étant particulièrement susceptibles de générer des chocs, en particulier en cas d'injection intraveineuse accidentelle). Là encore, ces réactions sont très souvent associées à des troubles respiratoires, et peuvent également se solder par la mort de l'animal. Les classes d'antibiotiques les plus impliquées en 2011 sont les Bétalactamines (48 % des cas, dont 24 % de Céphalosporines) et les Quinolones (18 % des cas).

- Enfin, concernant les **antiparasitaires**, la plupart des produits impliqués étant des antiparasitaires internes, les symptômes associés aux effets indésirables sont très majoritairement d'ordre neurologique (ataxie, léthargie, tremblements...) et digestifs (hypersalivation, diarrhée, anorexie...). Quelques cas de réactions d'hypersensibilité ont également été décrits, avec la même symptomatologie que celle décrite précédemment.

Si l'on supprime les déclarations liées aux vaccins FCO, la répartition des effets indésirables chez les bovins par classe thérapeutique s'établit alors comme suit :



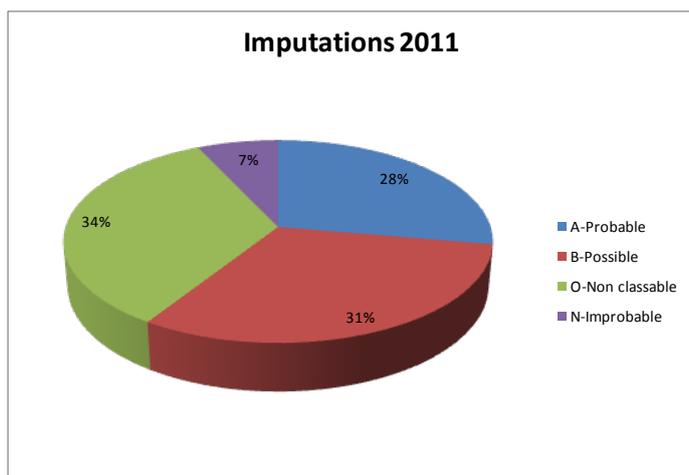
La part relative aux vaccins est alors de 33 % (contre 43 % avec les vaccins FCO).

III - 5 EXPERTISE DES DECLARATIONS D'EFFETS INDESIRABLES

Pour chaque médicament impliqué, le lien de causalité entre les signes cliniques observés et l'ensemble des informations connues est évalué. Cette expertise prend en compte l'ensemble des cas déjà enregistrés dans la base nationale pour ce médicament ainsi que les informations disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, dans la littérature (recherche bibliographique) et dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité. Le résultat de cette expertise est résumé par l'imputation qui traduit le lien éventuel entre l'effet indésirable et le médicament concerné. La méthode de classement utilisée (A- probable, B- possible, O – non concluant et N-improbable) est décrite en annexe 4.

Pour les 3629 médicaments ainsi cités dans les 2836 déclarations d'effets indésirables survenus chez les animaux en 2011, le lien éventuel entre les signes cliniques déclarés et le médicament concerné s'établit comme ci-après.

Les imputations A et B, qui représentent 59 % des imputations, correspondent pour la majorité à des effets indésirables déjà connus et donc mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).



Même s'ils sont connus, il est important que ces effets indésirables continuent à être déclarés. En effet, ils permettent de proposer des modifications des RCP (notamment sur la fréquence d'apparition des effets indésirables), de réévaluer le rapport bénéfice-risques et lorsque celui-ci devient défavorable, de suspendre l'autorisation de mise sur le marché afin d'envisager des investigations complémentaires

Les imputations O représentent 34 % des cas et correspondent aux effets qui, dans l'état des connaissances au moment de la déclaration ou compte tenu du manque d'informations transmises, ne permettent pas de conclure sur un lien éventuel de causalité.

Une imputation O peut apparaître peu satisfaisante pour le déclarant. Cependant, toutes les déclarations imputées O sont comptabilisées au même titre que les imputations A et B pour effectuer les bilans et les calculs d'incidence. Ces déclarations peuvent également permettre, par leur nombre et/ou leur fréquence, la mise en évidence d'un nouvel effet indésirable.

Par définition, un médicament vétérinaire contient des substances actives qui sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires. Il est important de bien faire la distinction entre l'imputation réalisée sur une déclaration (évaluation individuelle) et l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament concerné à l'échelle de la population des animaux traités (reposant sur une analyse statistique de l'ensemble des cas déclarés en termes de profil clinique et d'incidence).

LE RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Pour les médicaments vétérinaires, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne des informations concernant les conditions d'utilisation du médicament telles qu'elles ont été approuvées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le RCP est présenté suivant un format standard et le libellé de ses différentes rubriques a fait l'objet d'une ligne directrice de l'agence européenne du médicament. L'étiquetage, la notice et toute communication relative au médicament doivent être en conformité avec les dispositions du RCP.

Deux rubriques décrivent les signes cliniques susceptibles d'être observés chez l'animal de destination lors de la survenue d'effets indésirables après l'administration du médicament : selon les recommandations de l'AMM et après surdosage.

La section intitulée « effets indésirables » décrit les principaux signes cliniques observés chez un animal présentant une réaction après administration du médicament vétérinaire selon les recommandations de l'AMM avec l'indication de leur « fréquence ».

III - 6 REPARTITION DES CAS PAR TYPE D'INFORMATION

Comme indiqué précédemment, les effets indésirables susceptibles d'être déclarés comprennent à la fois les effets indésirables des médicaments vétérinaires au sens strict, les suspicions de manque d'efficacité, les informations sur les risques éventuels sur l'environnement ainsi que sur la validité des temps d'attente des médicaments vétérinaires. La répartition des cas reçus en 2011 dans chacune de ces catégories est reprise dans le tableau suivant.

Effet indésirable chez l'animal	2739
Manque d'efficacité	89
Problèmes de résidus	7
Problème environnemental	1
Total	2836

Comme les années précédentes, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (96,6 %).

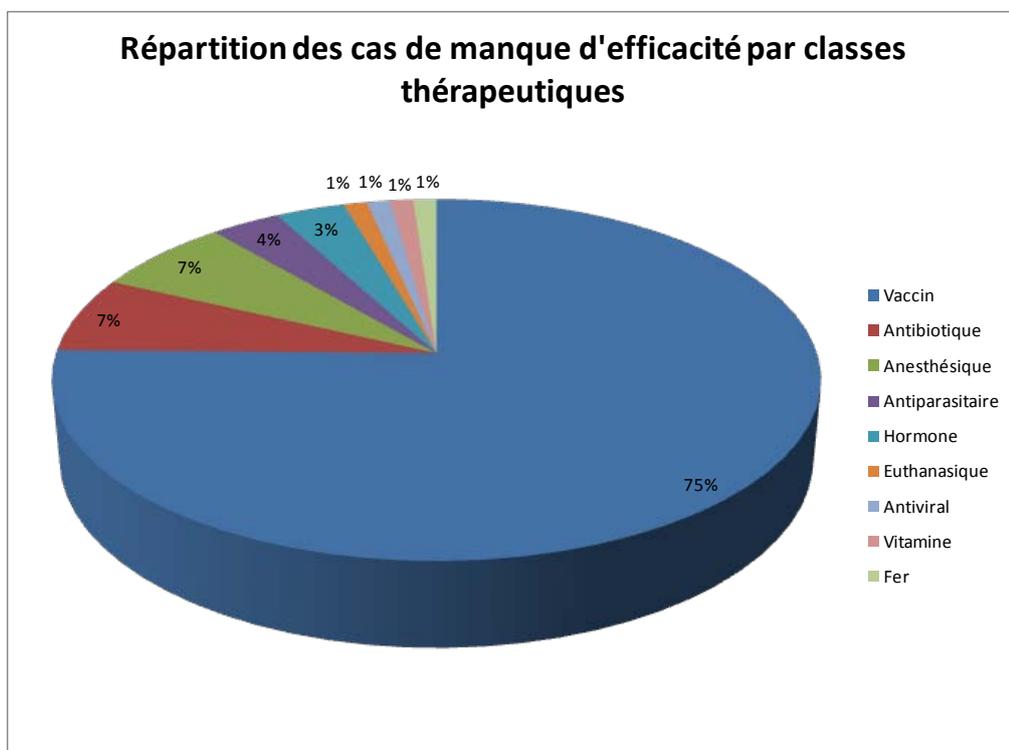
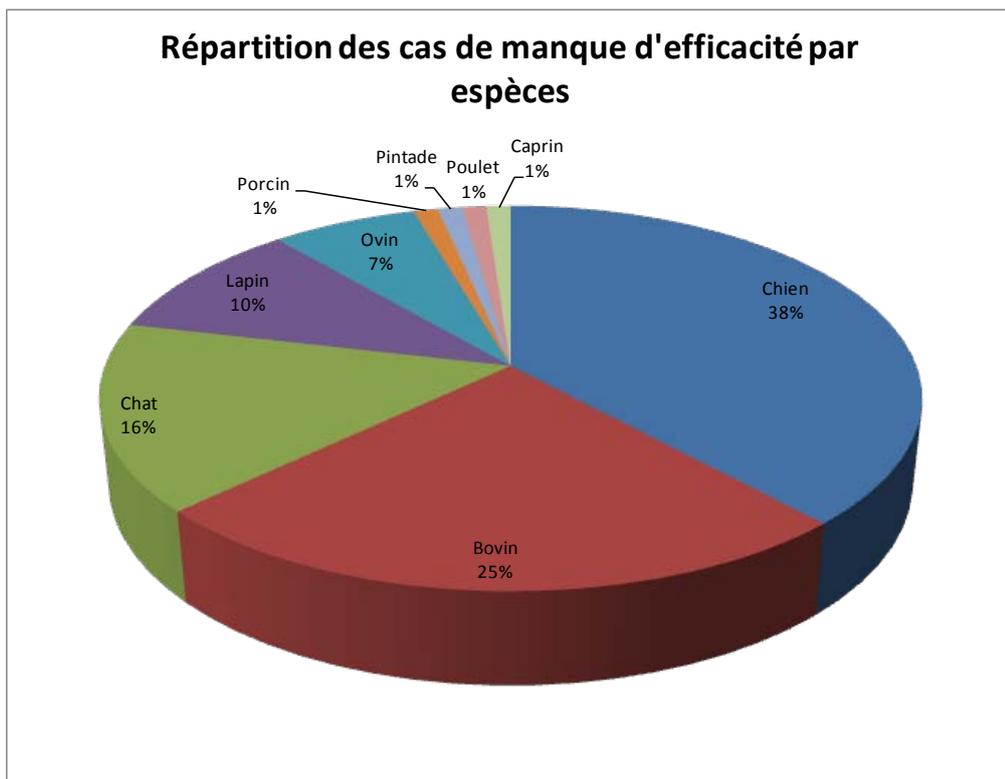
Les suspicions de manque d'efficacité représentent 3 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont transmis à l'ANMV par les titulaires d'AMM par l'intermédiaire des PSURs et non au fur et à mesure de leur survenue.

Suspensions de manque d'efficacité

Les 89 déclarations collectées, relatives au manque d'efficacité, concernent principalement les chiens (38 % soit 34 déclarations), les bovins (25 % soit 22 déclarations) et les chats (16% soit 14 déclarations). Chez le lapin, 9 déclarations relatives à des suspicions de manque d'efficacité de vaccins contre la maladie hémorragique du lapin ont été déclarées (Cf VI-3 vaccin RHD).

Temps d'attente

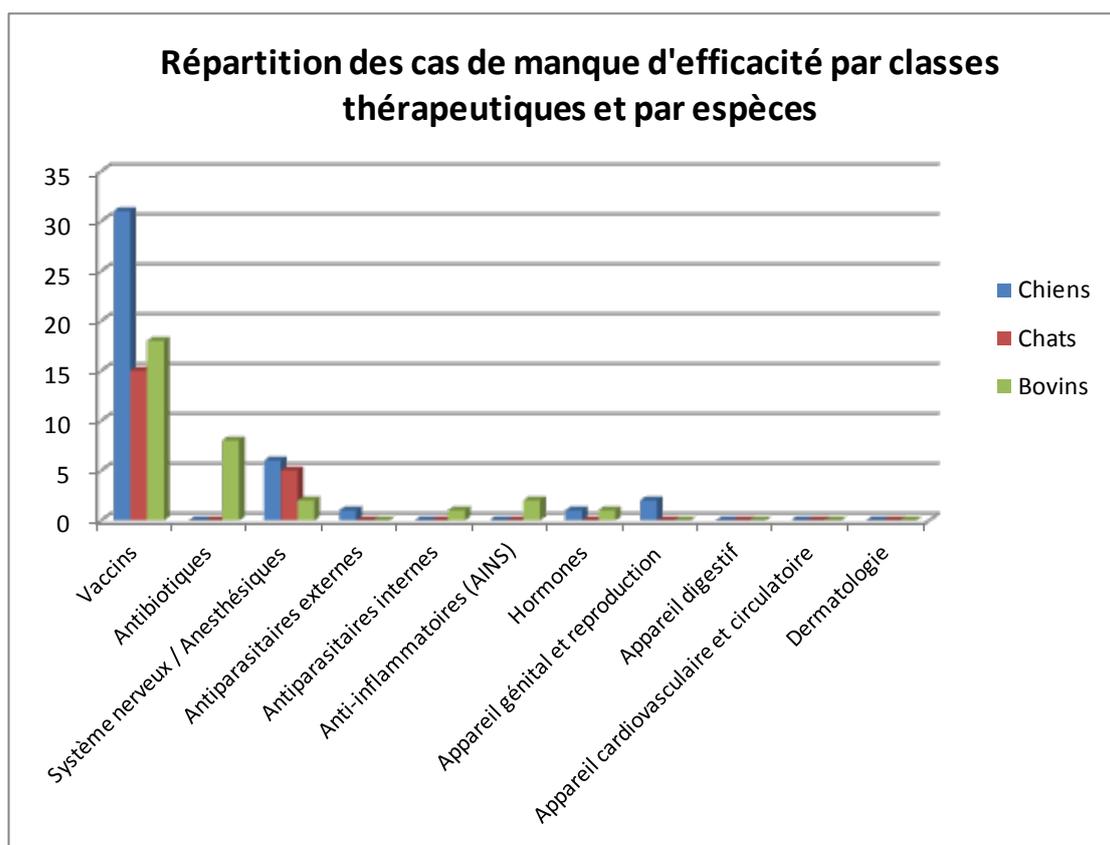
Le temps d'attente est la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales de résidus des substances pharmacologiquement actives.



L'analyse de la répartition des 89 cas de manques d'efficacité par classes thérapeutiques montre une part prépondérante des vaccins toutes espèces confondues (75 %). Cette proportion n'est pas surprenante. En effet, les manques d'efficacité avec les vaccins entraînent souvent le développement de la maladie, facilement

reconnaisable par le praticien. Les médicaments chimiques, contrairement aux vaccins, s'adressent généralement à des animaux déjà malades. Aussi, lorsque le traitement mis en place n'est pas efficace, les personnes concernées pourraient avoir tendance à incriminer un défaut de diagnostic et/ou la gravité de la maladie plutôt qu'un problème de manque d'efficacité du médicament utilisé et peu de déclarations sont transmises.

Chez les carnivores domestiques, une analyse des cas de manque d'efficacité montre que les vaccins représentent 76 % chez le chien et 74 % chez le chat. Viennent ensuite les produits à action sur le système nerveux (15 % pour le chien, 25 % pour le chat), très classiquement dans le cas où une anesthésie insuffisante est obtenue. L'importance relative de cette dernière catégorie est à rapprocher de la fréquence des interventions chirurgicales pour ces espèces (opérations de convenance notamment).



Chez les bovins, la part relative des vaccins est plus faible (56 %), alors que les antibiotiques ont une place plus importante (à hauteur de 25 % des suspicions de manque d'efficacité). Cette part relativement plus importante des suspicions de manque d'efficacité des antibiotiques chez les bovins s'explique en partie par la complexité des schémas pathologiques en élevage. En effet, les maladies d'origine infectieuse des animaux de rente font très fréquemment intervenir des agents causaux multiples (bactéries, virus...), et sont de plus très fortement soumis à l'influence des facteurs extérieurs liés à l'environnement et/ou à la conduite d'élevage. Ainsi, la pertinence d'une part, et l'efficacité attendue d'autre part, d'un traitement antibiotique dans ce contexte repose à la fois sur la finesse du diagnostic (identification précise du ou des agents infectieux en cause), la précision du ciblage thérapeutique (en termes de choix des molécules actives et de posologie), la bonne observance des traitements dans le cadre d'une médecine de troupeau, et la maîtrise de tous les autres facteurs (ambiance, alimentation, hygiène, parasitisme...). De ce fait, l'administration d'antibiotiques ne permet pas toujours d'enrayer complètement la maladie. Néanmoins, pour les mêmes raisons, il est parfois délicat de

conclure formellement quant à un manque d'efficacité réel du produit, l'échec des traitements pouvant s'expliquer également par la présence d'autres agents causaux et/ou facteurs intercurrents.

Les problèmes de résidus

Des déclarations relatives à des suspicions de résidus de médicaments vétérinaires dans le lait sont régulièrement déclarées depuis l'année dernière. Les 7 déclarations transmises à l'ANMV en 2011 concernent toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait mais sans quantification ni identification de la ou des molécules incriminées.

Depuis début 2011, dans le cadre du contrôle de la qualité du lait, l'interprofession laitière utilise en screening un nouveau test : l'ECLIPSE 3G. Le passage à ce test a été principalement motivé par la nécessité d'une meilleure détection des tétracyclines, qui, en 2010, était la famille d'antibiotique la plus utilisée en France chez les bovins laitiers (Cf le « Rapport annuel sur le suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010 », disponible sur les sites Internet de l'Anses et de l'ANMV).

En fonction de la sensibilité des différents tests qui peuvent être réalisés, certaines molécules peuvent être détectées sous la LMR (limite maximale de résidus), d'autres au-dessus et le plus grand nombre autour de la LMR.

Pour remettre en cause les temps d'attente des médicaments concernés à partir de ces résultats positifs, il faut s'assurer que le médicament incriminé a bien été utilisé conformément à son RCP puis réaliser une recherche spécifique quantitative des résidus dans les échantillons de lait incriminés et mettre en évidence un taux de résidus supérieur à la LMR après l'observation du temps d'attente. A l'heure actuelle, les données fournies dans les déclarations transmises ne permettent pas de conclure sur la présence éventuelle de résidus de médicaments vétérinaires car il s'agit généralement de test qualitatif multirésidus ne permettant pas de définir le taux ni la nature du résidu présent dans l'échantillon. Aussi, toutes ces déclarations ont été imputées O. Toutefois, ce genre de déclarations est important car même si l'évaluation au cas par cas ne paraît pas satisfaisante, elles permettent d'alerter sur l'apparition de nouveaux problèmes potentiels.

Grâce à la mobilisation des différents acteurs concernés par cette problématique, un projet de protocole est en cours de rédaction afin de pouvoir analyser qualitativement et quantitativement les échantillons positifs.

A noter enfin que, indépendamment de la pharmacovigilance, les pouvoirs publics mettent en œuvre chaque année un plan de contrôle et de surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans la chaîne alimentaire, permettant de s'assurer du respect des limites réglementaires.

Problème environnemental

En 2011, une déclaration a été enregistrée pour ce type d'information. Il s'agissait d'un problème de mortalité chez des poissons, survenu dans un étang. Un lien avec un vasodilatateur a été suspecté, dans la mesure où une seringue vide a été retrouvée sur les berges. Toutefois, compte tenu du volume d'eau et du profil écotoxicologique du vasodilatateur, un lien entre le médicament et la mortalité massive des poissons semble improbable. De plus, l'exposition des poissons au médicament n'est qu'une hypothèse et aucune autre

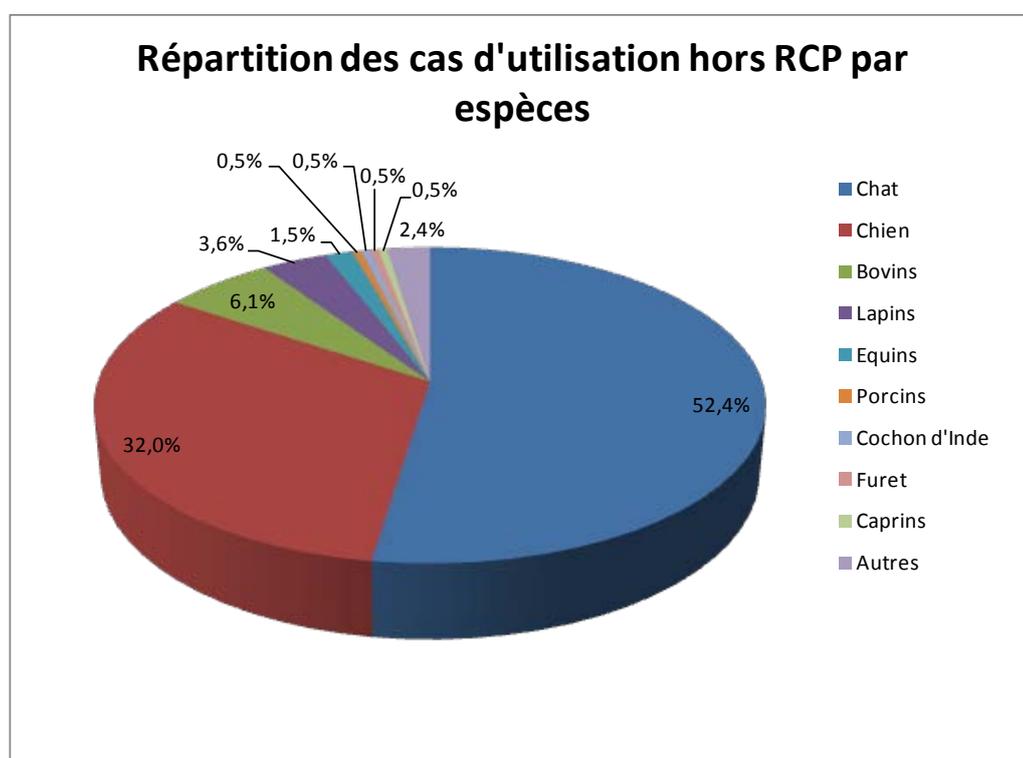
investigation n'a été réalisée, telle que la recherche d'autres facteurs d'exposition. En conséquence, aucune conclusion n'a pu être établie.

Il convient enfin d'ajouter que l'Anses a mené, à la demande du ministère chargé de la santé, une grande campagne de mesure de résidus de médicaments dans l'eau (médicaments humains et vétérinaires), sur l'ensemble du territoire national. Les résultats ont été publiés en 2011.

Utilisations hors RCP

Le code de la santé publique (article L.5143-4) définit dans quelles conditions un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son autorisation. Sur l'ensemble des 2836 cas déclarés chez l'animal en 2011, 1044 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente 37% des déclarations. Toutefois, ce nombre est probablement sous estimé, car, en dehors des cas évidents tels qu'une espèce de destination non prévue par l'AMM et en l'absence de la précision formelle de l'utilisation hors AMM, les effets indésirables sont considérés par défaut comme étant survenus à la suite d'une administration dans le cadre de l'autorisation du médicament.

Les espèces concernées sont principalement les chats (52,4 % des déclarations), les chiens (32%) et les bovins (6,1 %).



Chez les chats, les utilisations hors AMM mettent en cause les antiparasitaires externes dans 50 % des déclarations et les antiparasitaires internes dans 26 %.

En ce qui concerne les antiparasitaires externes, environ 80 % des cas liés à cette classe thérapeutique sont liés à l'utilisation de spécialités à base de perméthrine. Les anesthésiques et médicaments du système nerveux apparaissent dans 7 % des cas, et les autres classes thérapeutiques sont mentionnées chacune dans moins de 5 % des déclarations.

Chez les chiens, 50 % des cas sont liés à des antiparasitaires mais les antiparasitaires externes ne sont impliqués que dans 20 %. Les anesthésiques et médicaments du système nerveux apparaissent dans 10 % des cas, comme les antibiotiques.

Chez cette espèce, le caractère hors-AMM tient le plus souvent à un mauvais dosage (souvent surdosage) du produit (environ 40 % des cas) ou à l'emploi de spécialités destinées à d'autres espèces (environ 20 % des cas).

Chez les bovins, 39 % des cas sont associés à des antibiotiques. Les antiparasitaires internes, les vaccins, les anesthésiques et médicaments du système nerveux ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont cités chacun dans 10-12% des déclarations.

Pour les antibiotiques, les principaux motifs d'écarts aux conditions d'usage de l'AMM sont le non-respect de la dose (souvent des surdosages) et des indications thérapeutiques.

IV - LES MÉDICAMENTS LES PLUS CITES DANS LES CAS GRAVES 2011

Le tableau ci-dessous récapitule les 28 médicaments vétérinaires qui ont été mentionnés dans au moins **10 cas graves** en 2011.

Pour comptabiliser les cas graves une recherche sur le nom de gamme a été réalisée puis un regroupement de tous les médicaments qui ne diffèrent entre eux que par le dosage (ou la concentration).

Ainsi l'ADVANTIX SPOT ON correspond en fait à 4 AMM différentes, l'ADVANTIX TRES PETIT CHIEN, l'ADVANTIX PETIT CHIEN, l'ADVANTIX CHIEN MOYEN et l'ADVANTIX GRAND CHIEN. Le MILBEMAX® comprend une gamme de 2 comprimés (MILBEMAX COMPRIMES POUR PETITS CHIENS ET CHIOTS et MILBEMAX COMPRIMES POUR CHIENS), le TROCOXIL® une gamme de 5 comprimés (TROCOXIL 6 – 20 – 30 – 75 – 95 MG) et enfin le ZOLETIL est une solution injectable en 3 dosages (100, 50 et 20)

Sur ces 28 médicaments vétérinaires impliqués dans au moins 10 déclarations de cas graves en 2011, 21 comprennent les animaux de compagnie dans les espèces de destination autorisées, et 20 sont exclusivement autorisés pour ces animaux.

En termes de classe thérapeutique, 14 des médicaments cités sont des vaccins, 5 sont des sédatifs/anesthésique et 4 des antiparasitaires.

A partir de ce classement, le risque que représente l'emploi de ces médicaments vétérinaires a été évalué.

Ce risque s'estime à l'échelle d'une population par :

- Des critères d'ordre quantitatif : calcul de l'incidence des effets indésirables, c'est-à-dire le rapport, sur une période donnée, du nombre d'animaux présentant ces effets indésirables au nombre d'animaux traités (Cf annexe 5) ;
- Des critères qualitatifs : étude du profil clinique des réactions observées.

Classement par ordre alphabétique des médicaments vétérinaires cités dans au moins 10 cas graves en 2011

PRODUIT	Espèce(s) de destination	Voie d'administration	Classe thérapeutique	Fréquence des cas graves
Advantix spot on	Chien	Cutanée	Antiparasitaire externe	Très rare
Advocate chat	Chat, furets	Cutanée	Antiparasitaire externe et interne	Très rare
BTVPur Alsap 1-8	Bovin, ovin	Injectable	Vaccin	Très rare
BTVPur Alsap 8	Bovins	Injectable	Vaccin	Très rare
Clorketam 1000	Chien, chat, animaux de laboratoire	Injectable	Anesthésique/sédatif	Très rare
Domitor	Chien, Chat	Injectable	Anesthésique/sédatif	Rare
Enduracell 7	Chien	Injectable	Vaccin	Rare
Enduracell DA2P PARVO	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican CHPPI2	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican CHPPI2-L	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare

PRODUIT	Espèce(s) de destination	Voie d'administration	Classe thérapeutique	Fréquence des cas graves
Eurican CHPPI2-LR	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican L	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Feligen CRP	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Felipil	Chat	Orale	Progestatif	Très rare
Frontline combo chat	Chat	Cutanée	Antiparasitaire externe	Très rare
Improvac	Porc	Injectable	Vaccin	Peu fréquente
Kétamine 1000 Virbac	Chien, chat, animaux de laboratoire	Injectable	Anesthésique/sédatif	Très rare
Métacam 20 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux	Bovins, porcins, équins	Injectable	AINS	Très rare
Milbémax comprimés	Chien	Orale	Antiparasitaire interne	Très rare
Porcilis AR-T DF	Porc	Injectable	Vaccin	Rare
Prévicox comprimés pour chien	Chiens	Orale	AINS	Très rare
Purevax RCP FELV	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Rabisin	Equins bovins, ovins, chiens, chats, furets	Injectable	Vaccin	Très rare
Stop M	Bovins	Injectable	Antibiotique	Très rare
Trocoxil	Chien	Orale	AINS	Peu fréquente
Véteergésic multidoses	Chien, chat	Injectable	Anesthésique/sédatif	Très rare
Zolétil	Chien, Chat	Injectable	Anesthésique/sédatif	Très rare

Remarque : Devrait également figurer dans ce tableau le vaccin Pregsure BVD®, celui-ci ayant été cité dans plus de dix cas graves en 2011. Toutefois, les effets rapportés apparaissant très tardivement après l'administration (pancytopénie néonatale bovine chez des veaux nés de mères vaccinées dans les mois/années précédents) et le produit ayant été retiré de la commercialisation depuis l'été 2010, aucun calcul d'incidence ne peut être réalisé pour l'année 2011. Un bilan sur le PREGSURE BVD® est présenté ultérieurement dans ce rapport.

Lorsque les déclarations mettent en évidence des effets indésirables survenus chez une espèce non autorisée, aucune estimation du volume de vente pour cette espèce ne peut être réalisée. Le nombre total de vente est attribué à l'espèce de destination autorisée et ne permet pas d'estimer la fréquence d'apparition d'effets indésirables chez une espèce non autorisée. C'est le cas pour l'ADVANTIX SPOT ON pour lesquels 95 % des animaux présentant des effets indésirables graves sont des chats alors que ce médicament est contre-indiqué

chez cette espèce. L'incidence n'est donc pas un paramètre pertinent pour évaluer le risque chez une espèce non autorisée. Dans ce cas particulier, l'évaluation portera sur la gravité des signes cliniques observés, le nombre de déclarations et son évolution au cours du temps.

Il convient toutefois de bien garder à l'esprit que l'incidence demeure une donnée relative. En effet, les modalités du calcul employé (Cf. annexe 5) sont fondées, à un instant donné, sur le nombre de cas déclarés (et non sur le nombre réel de cas, qui demeure inconnu) et sur une estimation du nombre d'animaux traités. En fonction du médicament concerné, cette estimation sera plus ou moins facile à quantifier. Entre un médicament autorisé pour une seule espèce en une prise unique et un autre autorisé pour plusieurs espèces et/ou avec une posologie liée au poids de l'animal, et/ou avec plusieurs schémas posologiques autorisés, l'estimation du nombre d'animaux traités va être plus ou moins proche de la réalité.

Dans ce chapitre, pour les médicaments autorisés pour plusieurs espèces de destination, le calcul de l'incidence a d'abord été effectué par espèce. Ces incidences spécifiques par espèce n'ayant pas mis en évidence de phénomènes notables pour des couples produits/espèces-cibles, le tableau présente une incidence cumulée toutes espèces-cibles confondues.

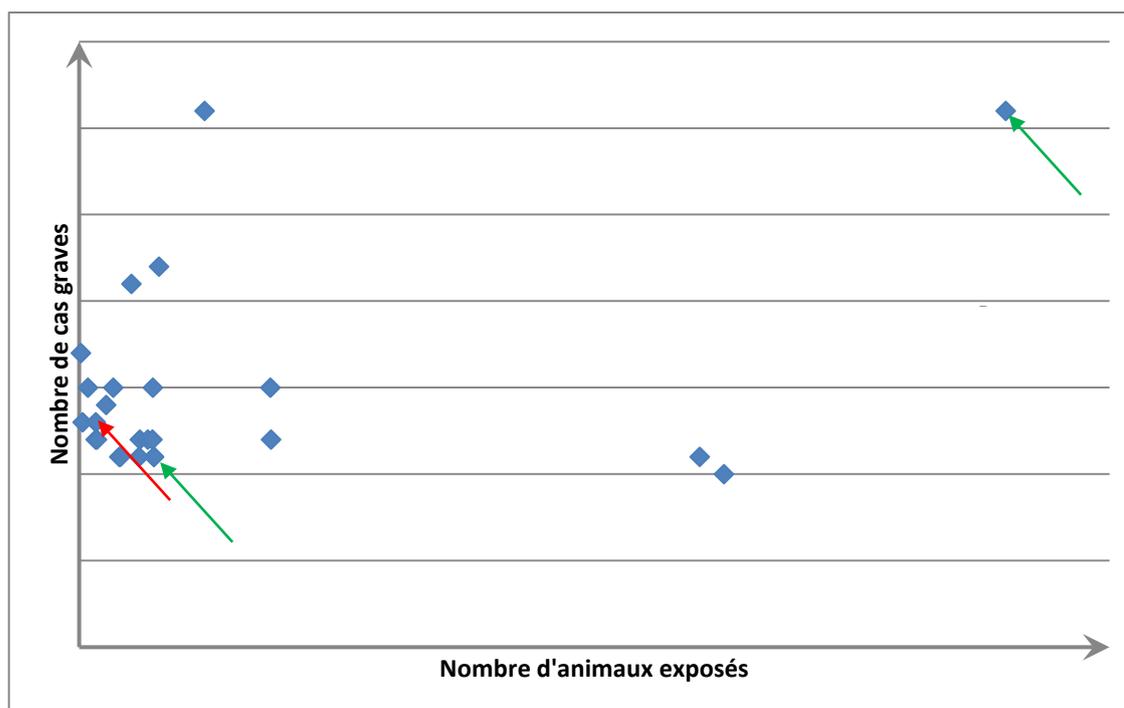
La surveillance des effets indésirables des médicaments comprend la mise en évidence de nouveaux effets indésirables mais également la surveillance de la fréquence d'apparition d'effets indésirables déjà mentionnés dans le RCP. Au-delà de la valeur de l'incidence à un instant donné, c'est donc sa régularité dans le temps, la fréquence et l'importance des variations éventuelles qui va être évaluée.

Toutefois, en complément des résultats statistiques obtenus, la surveillance d'un médicament vétérinaire prend en compte d'autres facteurs comme le profil des signes cliniques observés par rapport au profil pharmacotoxicologique des molécules impliquées, leur gravité ainsi que l'évolution dans le temps (épiphénomène ou persistance dans le temps).

Par ailleurs, par le jeu du nombre d'animaux traités, une même incidence peut refléter des situations très différentes en termes de nombre de cas déclarés et d'exposition. A titre d'exemple, si l'on représente les médicaments vétérinaires en fonction du nombre de cas graves dans lesquels ils sont cités et du nombre d'animaux traités (voir graphique ci-dessous), les deux produits pointés par des flèches vertes ont une incidence quasi-identique d'effets indésirables (de l'ordre de 1,6 et 1,7 pour 100 000). Celui pointé par une flèche rouge en revanche, quoique proche en apparence de l'un des précédents, montre une incidence d'effets indésirables sensiblement supérieure (de l'ordre de 140 pour 100 000), du fait du nombre comparativement faible d'animaux traités.

Les catégories de fréquence des effets indésirables sont définies de la façon suivante, à partir des valeurs d'incidence calculées :

- **Très fréquent** si plus d'un animal sur 10 traités est susceptible de présenter une réaction
- **Fréquent** si 1 à 10 animaux sur 100 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Peu fréquent** si 1 à 10 animaux sur 1 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Rare** si 1 à 10 animaux sur 10 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Très rare** si moins d'1 animal sur 10 000 est susceptible de présenter une réaction



Parmi les 28 produits ayant été cités dans au moins dix cas graves en 2011, aucun ne correspond pour autant à une incidence supérieure à un cas pour 100 animaux traités. La grande majorité est même en-dessous d'un cas pour 10 000.

Parmi les 5 médicaments pour lesquels l'incidence est supérieure à un cas pour 10.000, le TROCOXIL[®], l'IMPROVAC[®] et le PORCILIS AR-T-DF[®] bénéficient d'une AMM centralisée, le DOMITOR[®] et l'ENDURACELL 7 disposent d'une AMM purement national (Cf annexe 3)e. Pour ces 5 médicaments, un rappel de la situation est présenté ci-après.

TROCOXIL[®]

TROCOXIL[®], anti-inflammatoire non stéroïdien, comprend une gamme de 5 comprimés à croquer (TROCOXIL 6 – 20 – 30 – 75 – 95 MG) uniquement destinés au chien. La substance active est le mavacoxib de la famille des coxibs, inhibiteurs de la cox-2 (cyclo-oxygénase) qui stimule la synthèse des prostaglandines médiateurs de l'inflammation.

Suite aux effets indésirables déclarés, une décision de la Commission Européenne a modifié en juillet 2011 les rubriques « Précautions particulières d'emploi » afin de recommander un suivi des paramètres hématologiques et biochimiques et « Effets indésirables » du RCP, notamment en matière de dégradation des paramètres biochimiques rénaux et une atteinte de la fonction rénale.

Pour les AMM centralisées, le département a un double rôle :

- transmettre les cas français dans la base de données européenne afin que le rapporteur puisse en avoir connaissance
- alerter l'EMA et tous les États membres en cas d'apparition d'effets indésirables non prévus par le RCP ou dont la fréquence augmenterait

IMPROVAC®

IMPROVAC® est un vaccin destiné à la castration du porc (alternative à la castration physique). En 2011, une augmentation de l'incidence des effets indésirables, a été observée en France. Cette augmentation, liée à des réactions de type anaphylactique, n'est pas observée dans les autres Etats membres. L'expertise de cette augmentation d'incidence est en cours au niveau européen.

PORCILIS AR-T DF®

PORCILIS AR-T DF® est un vaccin indiqué dans la prévention de la rhinite atrophique progressive chez le porcelet par vaccination des mères. En 2010, le vecteur utilisé pour exprimer la protéine dO de la toxine dermonécrotique a été modifié. Suite à ce changement, une augmentation du nombre de déclarations d'effets indésirables a été constatée en 2011, majoritairement en France et faisant état d'avortements et de réactions de type anaphylactique. L'expertise de ces nouvelles données est en cours au niveau européen.

DOMITOR®

Le DOMITOR® est un sédatif analgésique pour chiens et chats à base de médétomidine, largement utilisé pour la sédation ou en prémédication dans un protocole anesthésique. De fait, la grande majorité des effets indésirables décrits sont ceux classiquement associés à des complications anesthésiques : dépression cardio-respiratoire, œdème pulmonaire, cyanose, hypersalivation, vomissements,... Ces effets sont connus et documentés dans le RCP correspondant.

Par ailleurs, en raison de la très fréquente association du DOMITOR® avec d'autres médicaments vétérinaires (et notamment d'autres agents anesthésiques et/ou analgésiques), ainsi que des interactions possibles entre ces produits, il est souvent délicat d'associer les effets per- ou post-anesthésiques à un produit en particulier, mais plutôt à l'usage concomitant de plusieurs produits, surtout dans le contexte particulièrement sensible de l'acte d'anesthésie.

ENDURACELL 7®

ENDURACELL 7® est un vaccin combiné contre la maladie de carré, l'hépatite infectieuse, les affections respiratoires causées par l'adénovirus de type 2, le virus parainfluenza, la parvovirose et les leptospiroses du chien. La possibilité que ce vaccin entraîne des réactions d'hypersensibilité chez le chien est un effet connu et documenté dans le RCP correspondant.

V - LES FAITS MARQUANTS 2011

V - 1 HIPRABOVIS PNEUMOS®

HIPRABOVIS PNEUMOS® est un vaccin inactivé destiné aux bovins, pour l'immunisation active contre *Mannheimia haemolytica* et *Histophilus somni*. Ce vaccin est autorisé en France depuis 2007, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

En février 2011, une note d'information a été émise par l'Agence Belge en charge du médicament vétérinaire, rapportant plusieurs cas de chocs anaphylactiques survenus chez des bovins après vaccination. Dans le même temps, l'ANMV a reçu plusieurs déclarations du même type en l'espace de quelques semaines.

Douze déclarations d'effets indésirables impliquant HIPRABOVIS PNEUMOS® ont été enregistrées en France depuis la mise sur le marché du produit en février 2009. La première remonte à février 2010, alors que les 11 autres sont intervenues entre octobre 2010 et avril 2011.

Toutes ces déclarations ont concerné des chocs anaphylactiques chez des bovins : 69 animaux ont été affectés, dont 18 sont morts. Dans tous ces cas, le court délai de survenue (de quelques minutes à quelques heures après l'injection), la nature des signes cliniques (dyspnée, agitation, chute, ptyalisme) ont été conformes au profil typique de ce type de réactions. Des autopsies ont pu être réalisées dans 4 de ces cas, montrant de l'écume dans les voies respiratoires hautes, associée parfois à une congestion pulmonaire et/ou la présence de mousse sanguinolente dans les voies respiratoires basses. Au moins un animal est mort dans chaque élevage où ce type d'effets s'est produit, excepté dans une déclaration. Les autres animaux atteints se sont rétablis après traitement symptomatique (corticoïdes +/- diurétiques). Dans 3 déclarations, il est précisé que les animaux avaient en outre reçu un vaccin contre le BRSV par voie intranasale à un âge très précoce. Une administration concomitante d'un autre médicament vétérinaire (des antibiotiques en l'occurrence) a été rapportée dans 2 cas.

L'âge des animaux atteints varie entre 3 semaines et 3 mois (le RCP prévoit que le produit est indiqué seulement pour les veaux âgés de 2 mois au moins). 4 déclarations ont impliqué des animaux de race Charolaise, 2 autres de race Holstein et un autre de race Blanc-Bleu-Belge (la race est inconnue dans les autres cas). Toutefois, cette répartition correspond à la localisation des principaux bassins de productions animales, compte-tenu des lieux de survenue des cas.

La mise en perspective de ces déclarations avec les volumes de vente du produit depuis sa commercialisation permet d'estimer l'incidence des cas déclarés de réactions anaphylactiques à la vaccination en France à 0,116 % (soit 1 animal ayant réagi pour 860 animaux vaccinés ce que l'on peut qualifier de « peu fréquent »). Toutefois, pour la seule période d'octobre 2010 à février 2011, cette incidence est de 0,177 % (1 animal ayant réagi pour 560 vaccinés).

Au vu de ces éléments, l'ANMV a conclu à une augmentation préoccupante de l'incidence des réactions anaphylactiques suite à l'administration d'HIPRABOVIS PNEUMOS®. En effet, bien que ces réactions soient par ailleurs des effets indésirables bien connus des vaccins, leur incidence est généralement très rare (< à 1 cas pour 10 000).

Des analyses qualitatives et quantitatives pratiquées sur les lots de vaccins commercialisés en France n'ont révélé aucun défaut de qualité des lots. Un certain nombre de facteurs explicatifs ont été envisagés, tels qu'une sensibilité particulière liée à la race des animaux, la voie d'administration du vaccin, des différences dans les

méthodes d'élevage ... L'hypothèse a également été émise d'un lien éventuel avec la vaccination préalable contre le BRSV, qui aurait pu induire une sensibilisation des animaux (cela pourrait contribuer à expliquer la situation particulière en France, où cette vaccination précoce par voie intranasale est une pratique très courante).

Face à cette situation, la suspension de l'AMM en France a été notifiée le 6 avril 2011 et l'Anses a publié un communiqué de presse le 15 avril. Les autres Etats membres, l'Agence Européenne du Médicament et la Commission européenne en ont rapidement été informés. La procédure de référé, qui est déclenchée automatiquement en cas de mesures administratives prises à l'encontre d'AMM issues de procédures européennes sur la base de données de pharmacovigilance, a permis de réaliser un état des lieux de la situation des autres Etats membres : des effets indésirables du même type ont ainsi été déclarés dans 4 pays parmi les 16 où le vaccin était autorisé (12 en France, 6 en Belgique, 4 en Italie et 2 en Espagne). Ainsi, entre avril 2010 et février 2011, même si l'incidence globale des effets indésirables est restée relativement limitée (0,048 % pour l'ensemble du territoire européen), des disparités géographiques importantes sont apparues, avec des valeurs d'incidence sensiblement plus élevées dans les 4 pays concernés (de 0,117 % à 0,327 %).

Ce référé a finalement abouti à une décision harmonisée de suspension de l'autorisation du médicament dans l'ensemble des Etats membres concernés dans l'attente des résultats des études en cours conduites par le titulaire de l'AMM.

V - 2 PROPOCLEAR®

PROPOCLEAR® est un anesthésique injectable pour chiens et chats à base de propofol. Ce produit a été autorisé en France en juin 2009 à l'issue d'une procédure décentralisée. Il s'agit d'un générique hybride du RAPINOVET.

L'évaluation par l'agence anglaise, Etat membre de référence dans cette procédure, du premier rapport périodique de sécurité relatif à PROPOCLEAR®, 6 mois après sa commercialisation, a conduit à une modification de son RCP. En effet, des réactions d'œdème au site d'injection ayant été rapportées (principalement au Royaume-Uni) avec une incidence rare à peu fréquente en fonction des pays, il a été demandé au titulaire de l'AMM de modifier la rubrique « Effets indésirables » du RCP. Celle-ci, qui ne comportait que la mention « *Dans de rares cas, lors d'une administration périovasculaire, l'injection a été douloureuse.* », a ainsi été complétée avec : « *Dans de rares cas, un œdème immédiat ou retardé peut être observé au site d'injection, pouvant être important et atteindre le membre entier. La motricité peut être réduite jusqu'à disparition de cet œdème. Dans la plupart des cas, ces réactions au site d'injection disparaissent spontanément, même si dans certains cas un traitement peut s'avérer nécessaire.* ».

La mise en évidence de ces effets indésirables a également conduit le titulaire d'AMM à lancer une étude complémentaire dans le but de comprendre le mécanisme de ces réactions locales, et d'identifier des mesures de minimisation du risque. Si cette étude a permis de mettre en évidence que le médicament exerçait un effet direct de nécrose au niveau de l'endothélium vasculaire lors d'injection intraveineuse stricte, elle n'a pas permis d'identifier de possibles mesures de prévention.

Une nouvelle évaluation des réactions indésirables impliquant ce produit, à l'échelle européenne, après 1 an de commercialisation, a confirmé une prédominance des réactions locales au point d'injection (74% des déclarations), parmi lesquelles quelques réactions graves de nécrose tissulaire (9%) ayant nécessité dans certains cas une amputation. Ce profil de réaction est totalement différent des autres médicaments contenant du propofol (RAPINOVET® et PROPOVET®), pour qui l'incidence globale des réactions indésirables est dix fois moindre, et pour lesquels les réactions locales ne représentent qu'un faible pourcentage des effets indésirables. En France, 2 cas de réaction locale grave avec nécrose et amputation du membre ont été rapportés après administration de PROPOCLEAR®, les 11 autres cas se sont produits au Royaume-Uni.

Au 1^{er} Octobre 2010, le nombre de déclarations en Europe impliquant le PROPOCLEAR® s'établissait comme suit :

	Chien	Chat	TOTAL
Nombre total de cas	102	85	187
Dont réactions au site d'injection	85	54	139
Dont nécroses au site d'injection	8	5	13

GENERIQUES ET GENERIQUES HYBRIDES

• Médicaments génériques

Les médicaments génériques sont définis réglementairement comme des médicaments qui ont la même composition en substance active, la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence (équivalence du devenir dans l'organisme) à ce même médicament de référence a été démontrée. Pour les dossiers d'AMM de ces médicaments, les demandeurs ne sont pas tenus de fournir les résultats des essais d'innocuité, d'études de résidus, des essais précliniques et cliniques.

• Médicaments dit « hybrides »

Ce sont des médicaments qui font appel à un médicament de référence mais qui ne répondent pas à la définition du médicament générique, pour lesquels la bioéquivalence ne peut être démontrée ou pour lesquels la substance active, les indications thérapeutiques, le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration ont été changées. Pour les dossiers d'AMM, les résultats des essais d'innocuité, d'analyse de résidus et d'essais précliniques et cliniques appropriés sont fournis.

Le titulaire d'AMM a annoncé l'arrêt de la commercialisation du médicament en Europe et en parallèle l'Agence anglaise a informé les vétérinaires au Royaume-Uni du risque associé à PROPOCLEAR® et leur a rappelé les précautions d'usage de ce médicament à travers une publication dans une revue scientifique largement diffusée (Veterinary Record).

L'Anses ANMV a estimé que l'arrêt de commercialisation décidé par le titulaire devait s'accompagner d'une décision administrative de suspension de l'AMM lui permettant ainsi de garantir la santé publique. L'AMM du médicament a été abandonnée par le titulaire en mars 2011.

V - 3 VACCINS RHD

En septembre 2010, une première déclaration faisant état d'une suspicion de manque d'efficacité d'un vaccin contre la maladie hémorragique du lapin – ou RHD – est parvenue à l'Anses ANMV. La maladie, dont le diagnostic a été confirmé par test ELISA, a touché aussi bien les femelles reproductrices que les jeunes animaux (y compris ceux âgés de moins de 9 semaines, ce qui est inhabituel pour la RHD), alors que tous avaient préalablement été vaccinés avec DERCUNIMIX[®] deux mois plus tôt. Environ 150 animaux sur un total d'un millier sont morts.

Entre septembre et décembre 2010, onze autres déclarations faisant état de cas comparables ont été adressées, impliquant les vaccins DERCUNIMIX[®], CUNICAL[®] et LAPINJECT[®]. Dans la plupart de ces cas, le diagnostic de RHD a été confirmé par test ELISA et/ou PCR ; dans les autres cas, le tableau d'autopsie est très évocateur). Un cas a également été enregistré chez un lapin domestique.

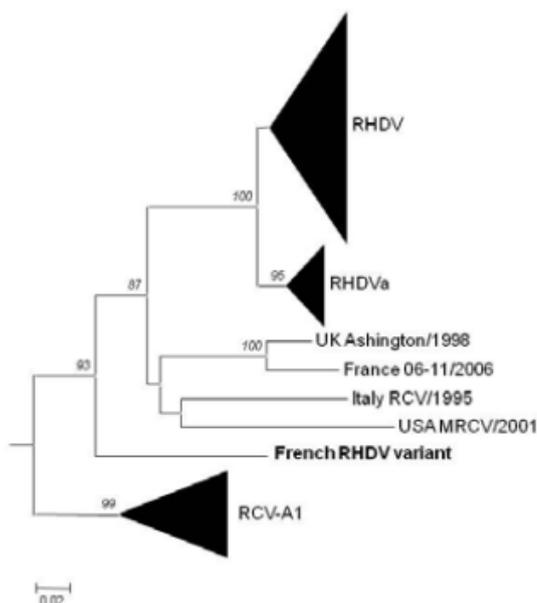
La mortalité enregistrée lors de ces différents épisodes varie entre 2 et 30 %. Toujours selon les déclarants, des protocoles de revaccination d'urgence ou de primo-vaccination rapide chez les jeunes ont permis de limiter les mortalités. Toutefois, ces protocoles nécessitent des injections beaucoup plus répétées que pour le schéma « classique ».

En raison du grand nombre de cas recensés dans les élevages de lapins entre fin 2010 et début 2011, il est devenu fastidieux pour les opérateurs de terrain de les déclarer sur une base systématique. Un échange de données simplifié a donc été mis en place entre l'ANMV et les principaux déclarants, afin de collecter malgré tout le plus possible d'éléments concernant ces cas. Une quarantaine de cas ont ainsi été recensés et enregistrés début 2011.

Depuis, les foyers de ce type se sont multipliés, malgré une période de relative « accalmie » entre mai et juillet 2011. Leur nombre est aujourd'hui estimé à plus de 130. Par ailleurs, cette forme atypique de RHD a également évolué parallèlement dans les populations de lapins de garenne, suivies par l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage.

Initialement concentrée dans l'Ouest de la France, cette forme atypique de RHD a continué à se répandre dans le courant de l'année 2011, avec une diffusion géographique particulièrement rapide pour une maladie de ce type : en quelques mois, les foyers ont gagné l'Est du pays, et certains pays voisins (Italie, Belgique) ont récemment déclaré leurs premiers cas.

Suite à la survenue de ces cas, des travaux de séquençage génétique sur des isolats provenant d'élevages touchés ont permis d'identifier un nouveau variant génétique du RHDV, sensiblement différent des souches pathogènes identifiées jusqu'alors (voir arbre phylogénétique ci-dessous).



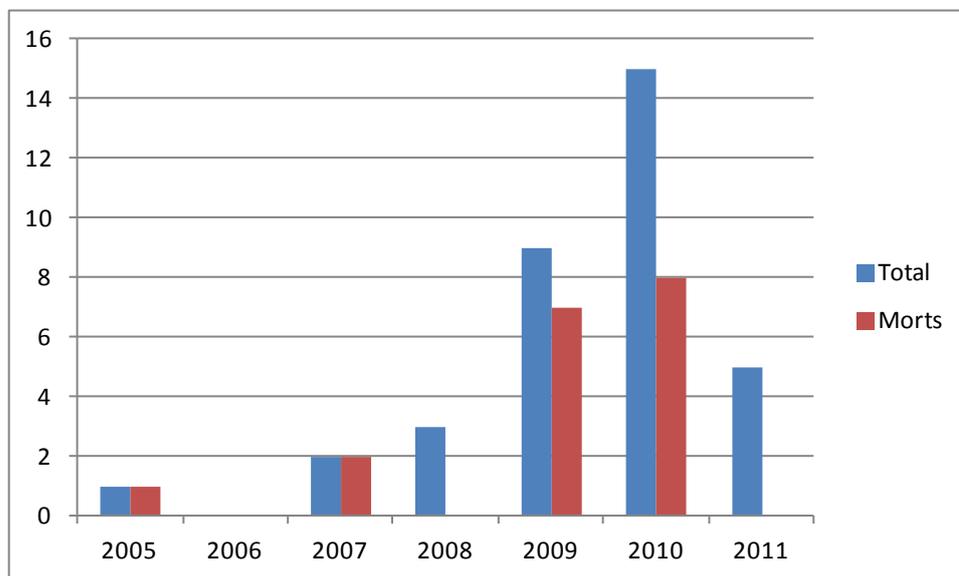
G. Le Gall-Reculé, F. Zwingelstein, S. Boucher, et al.: Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. Veterinary Record 2011 168: 137-138.

A ce jour, de nombreux partenaires scientifiques (Laboratoire Anses Ploufragan, Cabinet Labovet, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage, Laboratoire de référence de l'OIE) sont mobilisés pour la réalisation d'études complémentaires sur ce nouveau variant viral, avec notamment pour objectif la réalisation de tests d'efficacité vaccinale, afin d'établir le niveau de protection que les vaccins existants seraient susceptibles d'offrir vis-à-vis de ce nouveau variant.

En fonction du résultat des études en cours, d'éventuelles mesures de gestion seront envisagées comme par exemple des modifications des RCP des médicaments (restrictions d'usages, modification du protocole vaccinal...).

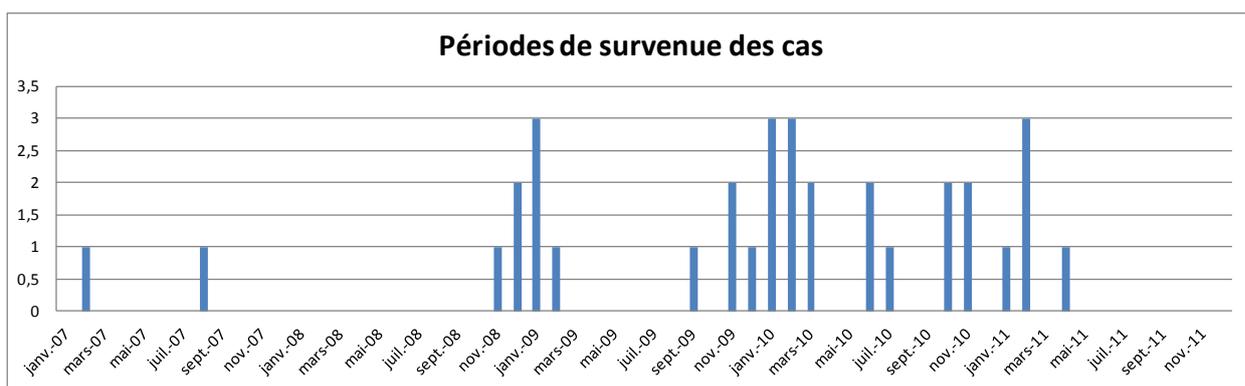
V - 4 TETAMOPHILE®

En 2009, pour ce médicament injectable à base de vitamine D₃ destiné au bovin, le nombre de cas graves avec mortalité a brusquement augmenté.



Leur nombre a continué de progresser en 2010, avant de diminuer en 2011. Les réactions observées sont le plus souvent des chocs anaphylactiques survenus suite à l'administration de TETAMOPHILE®. Sur les 29 animaux concernés sur cette période, 15 sont morts.

Les cas surviennent la plupart du temps en pleine saison des vèlages ce qui est compatible avec l'indication « fièvre vitulaire ».



Pour les deux autres médicaments autorisés contenant également de la vitamine D₃, 1 seul cas de choc anaphylactique avec le DUPHAFRAL® a été déclaré sur la même période et aucun avec le PRECALCY D₃®.

En l'absence de corrélation entre l'augmentation soudaine de la fréquence de survenue apparente de ces chocs anaphylactiques et le volume de ventes de ce médicament, diverses hypothèses ont été identifiées et investiguées en lien avec le titulaire de l'AMM.

La première était relative à un changement de qualité du médicament. En effet, une modification apparente des caractéristiques de la substance active vitamine D₃ a eu lieu en mai - juin 2008 quelques mois seulement avant l'apparition des cas. Des investigations complémentaires ont permis de s'assurer que ce changement était limité à une simple modification de dénomination de la matière première sans aucune conséquence sur sa qualité intrinsèque.

La deuxième hypothèse a consisté à envisager une sensibilité particulière de certaines races. En effet, la grande majorité des cas est survenue dans les départements du Doubs et du Jura dont la race traditionnelle est la Montbéliarde. Toutefois, même si la race n'est pas toujours clairement mentionnée dans les déclarations, des cas ont également été déclarés dans des départements à forte prédominance Holstein (Mayenne, Calvados,). En conséquence, l'hypothèse race n'a pas été retenue.

La troisième hypothèse a concerné une corrélation éventuelle entre les antécédents de vaccination, en particulier au niveau FCO et BVD, et les effets indésirables déclarés. Cependant, il n'a pas été possible de recueillir cette information auprès des déclarants.

Ainsi, en dépit de ces observations et investigations, aucun facteur pertinent n'a pu être clairement identifié. La recrudescence des cas sur une période limitée et la concentration géographique de ces cas n'ont, à l'heure actuelle, pas d'explication.

Le titulaire concerné a par ailleurs abandonné l'AMM de ce médicament en janvier 2012.

V - 5 PREGSURE BVD®

La pancytopenie néonatale bovine (PNB) est un syndrome décrit depuis peu : les premiers cas en Europe remontent à 2006, et en France à 2007. Elle atteint des veaux âgés de 2 à 21 jours, l'âge médian étant de 13 jours, et se caractérise :

- d'un point de vue clinique par des hémorragies multifocales externes et internes (en particulier des « sueurs de sang » rapportées dans 40% des cas) ;
- d'un point de vue biologique par une leucopénie et une thrombopénie ;
- et d'un point de vue anatomopathologique par une aplasie ou une hypoplasie de la moelle osseuse hématopoïétique.

Son issue est fatale dans la plupart des cas.

A l'échelle européenne, les pays les plus touchés par les cas de PNB sont l'Allemagne, le Royaume Uni et les Pays-Bas. La plupart des cas déclarés mentionnent l'administration de PREGSURE BVD® (vaccin contre la diarrhée virale bovine) à la mère des veaux atteints. Le tableau ci-dessus récapitule le nombre de veaux, nés de mères immunisées, affectés suite à l'administration de PREGSURE BVD®, rapporté au nombre de doses vendues de ce vaccin, depuis sa mise sur le marché *jusqu'en 2010 où les ventes ont cessé*.

Pays	Commercialisation	Doses vendues	Veaux affectés	Incidence
Allemagne	05/2004	2 592 900	2968	0,11%
Belgique + Luxembourg	05/2005	911 055	179	0,02%
Espagne	05/2005	859 090	39	0,004%
France	06/2006	3 162 810	170	0,005%
Hongrie	04/ 2006	194 980	19	0,01%
Irlande	05/2005	889 975	16	0,002%

Pays	Commercialisation	Doses vendues	Veaux affectés	Incidence
Italie	05/2005	1 528 125	185	0,012%
Pays Bas	05/2005	468 850	248	0,053%
Pologne	11/2005	482 780	28	0,006%
Royaume-Uni	05/2005	3 511 485	439	0,012%

Dans 7 autres États Membres où PREGSURE BVD® est vendu, il n'y a pas eu de cas déclaré en lien avec ce vaccin. Depuis 2006, l'ANMV a enregistré 193 déclarations d'effets indésirables qui décrivent ce syndrome. La plupart de ces déclarations sont reliées à la vaccination de la mère par PREGSURE BVD®. Cependant :

- de nombreux articles ayant été publiés dans la presse en citant ce vaccin comme cause possible de ce syndrome, il a pu en découler un biais dans les déclarations reçues.

Il existe des cas de PNB ne mettant pas en jeu ce vaccin, et même des cas ne mettant en jeu aucun médicament ;

Le syndrome PNB présente de nombreuses inconnues en particulier les mécanismes immunologiques d'apparition de la PNB, l'importance de la génétique et la survenue de cas sans antécédents vaccinaux. Un bilan des connaissances publiées est en cours au niveau européen (CVMP).

Dans l'état actuel des connaissances, à la naissance d'un veau issu d'une vache ayant précédemment donné naissance à un veau atteint de PNB, les recommandations sont de ne pas laisser le veau téter ni de lui distribuer le colostrum de cette vache. Durant les 48 premières heures de vie, il faut faire consommer au veau le colostrum d'une vache qui n'a pas donné naissance à un veau PNB.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de PREGSURE BVD®, a décidé en avril 2010 de suspendre les ventes de PREGSURE BVD® en Allemagne, puis en juin 2010 dans le reste de l'Union Européenne.

Devant la forte incidence des cas reliés à l'administration de PREGSURE BVD® (1 veau affecté pour environ 1 100 vaches vaccinées), l'Allemagne a alerté les autres États Membres ainsi que l'Agence Européenne du Médicament, et a demandé à cette dernière la suspension de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin. Après examen du dossier « PREGSURE BVD® », le comité des médicaments vétérinaires a proposé à la Commission européenne, début juillet 2010, de suspendre l'AMM de PREGSURE BVD®.

La décision de la Commission européenne, imposant aux États membres concernés de suspendre l'AMM dans les 30 jours, a été prise le 10 août 2010. En conséquence, l'Anses ANMV a suspendu l'AMM française le 26 août 2010.

La France faisant partie des États peu touchés (85 veaux touchés pour 2,8 millions de doses vendues, équivalent à 1 veau affecté pour 32 000 vaches vaccinées au 30/06/2010), et la décision étant prise au niveau communautaire, l'ANMV, en lien avec la commission nationale des médicaments vétérinaires, n'a pas estimé opportun d'anticiper la décision européenne. Il faut d'ailleurs rappeler que cette affection est non seulement très rare, mais touche les élevages de façon sporadique, et que par là-même elle ne constitue pas, en l'état actuel des choses, une menace ni pour la santé publique, ni pour l'économie des élevages.

L'AMM de PREGSURE BVD® ayant été obtenue à la suite d'une procédure de reconnaissance mutuelle de l'AMM allemande, cet exemple permet de mesurer l'importance des instances européennes en préalable à la mise en œuvre de mesures au plan national.

Malgré l'arrêt des ventes, de nouveaux cas continuent d'être déclarés régulièrement, la maladie apparaissant chez les veaux avec un décalage dans le temps par rapport à la vaccination des mères.

A l'heure actuelle, les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'expliquer de façon satisfaisante la pathogénie de cette maladie.

L'AMM de ce médicament a été abandonnée par le titulaire dans tous les pays à l'automne 2011.

V - 6 COMFORTAN®

En 2011, la France a délivré sa première AMM pour un médicament vétérinaire classé comme stupéfiant. Le COMFORTAN®, un analgésique injectable à base de méthadone destiné aux chats et aux chiens est aussi la première méthadone injectable du marché français, puisque chez l'homme, seules des formes orales sont autorisées.

Compte tenu du risque de détournement ou de mésusage de ce produit chez l'homme, la France souhaitait s'opposer à l'obtention de cette autorisation. Toutefois, s'agissant d'une procédure décentralisée, la France n'a pas pu s'opposer à la délivrance de cette AMM.

Cependant, l'Anses-ANMV a conditionné l'octroi de l'AMM à la mise en place par le titulaire, en lien avec le distributeur de ce produit en France, d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Il s'agit du premier PGR imposé par l'ANMV. Celui-ci se justifie par le risque que constitue l'arrivée sur le marché français d'une méthadone vétérinaire, qui plus est injectable : risque de détournement, d'abus et de mésusage par la population toxicomane. Les risques d'accidents sont également non négligeables pour les animaux traités et l'utilisateur. En effet, le risque toxicologique chez l'homme est élevé puisqu'une injection de 1 mg/kg peut entraîner le décès d'une personne « naïve » aux opioïdes.

Compte tenu de l'expérience de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en matière de stupéfiants, le contenu de ce PGR a été élaboré en collaboration avec le Département Stupéfiants et Psychotropes de cette Agence. D'autre part, l'Anses-ANMV a également informé les différents réseaux intervenant en santé humaine dans la surveillance de cette catégorie de produits, de la venue d'une méthadone injectable sur le marché du médicament vétérinaire.

Le PGR retenu consiste :

1) à caractériser les risques associés au produit

2) à mettre en place des mesures de minimisation et de sécurisation du risque. Ces mesures comportent un volet contrôle de l'accès au médicament (circuits d'importation, de stockage, de distribution), un volet communication auprès des professionnels de santé (autour des risques liés au produit, et des obligations inhérentes au statut de stupéfiant), et un volet surveillance par la mise en place de circuits d'information permettant une remontée et une exploitation adéquates des données de pharmacovigilance, toxicovigilance et addictovigilance issues du terrain.

VI - LES EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'HOMME EN 2011

Les effets indésirables chez l'homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, ou bien par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou encore suite à une erreur de manipulation, un mésusage ou un abus du médicament vétérinaire.

Tout effet indésirable survenant chez l'homme suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire et portée à la connaissance d'un professionnel de santé ou d'un titulaire d'AMM doit être signalé à l'Anses-ANMV dans les 15 jours suivant leur déclaration.

L'Anses-ANMV ou le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon reçoivent directement quelques déclarations d'effets indésirables chez des êtres humains suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires mais la grande majorité de ces cas sont enregistrés dans le cadre de la réponse téléphonique d'urgence auprès des centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV).

A partir des 188 202 signalements d'expositions humaines recensées en 2011 par les CAPTV, une extraction des signalements liés aux médicaments vétérinaires, tels que hiérarchisés dans la Base nationale des produits et composition (BNPC) du système d'information des CAPTV, a été réalisée pour l'année 2011.

Les signalements d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires collectées par les CAPTV sont peu fréquents puisqu'ils ne représentent que 0,8% du total des signalements en 2011, soit 1301 cas. Sur ces 1301 cas enregistrés, des effets indésirables ont été signalés dans 28,7% soit dans 374 cas ; à titre de comparaison, sur la même période les expositions à un agent « tout venant » étaient symptomatiques dans 38,1 % des cas.

Aux 374 cas d'effets indésirables ainsi enregistrés par le réseau de toxicovigilance humaine, il convient d'ajouter 47 cas supplémentaires déclarés au réseau de pharmacovigilance vétérinaire, soit un total de 421 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme en 2011 suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires.

VI-1 DONNEES GENERALES

L'ensemble des 421 cas d'effets indésirables concerne au moins 208 médicaments vétérinaires différents (10 cas n'ont pas été retenus car ne concernant pas des médicaments vétérinaires ou ne permettant pas d'identifier le médicament concerné). Quatre d'entre elles sont liées à l'utilisation d'autovaccins.

Les principales classes thérapeutiques concernées dans ces 421 déclarations sont les antiparasitaires (30 %), les vaccins (22 %) et les euthanasiques (6%). Les déclarations se répartissent ensuite entre les différentes autres classes thérapeutiques.

Cette répartition reflète assez logiquement les conditions d'utilisation de ces produits :

- Les antiparasitaires s'avèrent les médicaments vétérinaires le plus souvent concernés. Ce sont des produits qui sont largement utilisés lors de traitements de routine destinés à la population animale dans son ensemble (pas seulement les individus malades) et qui sont également fréquemment administrés par les propriétaires eux-mêmes.
- Les vaccins arrivent en seconde position avec essentiellement des injections accidentelles. Bien qu'il s'agisse d'une catégorie de produit dont l'utilisation concerne potentiellement tous les animaux (du fait de son objectif préventif et non curatif), sur les 67 déclarations pour lesquelles le nom du vaccin est précisé, 98 % d'entre elles sont liées à l'utilisation de vaccins chez les animaux de rente. Ce constat n'est pas surprenant

dans la mesure où dans les filières industrielles, il s'agit souvent d'une vaccination de masse par les éleveurs et non les vétérinaires

Les symptômes décrits ont été des irritations transitoires et relativement bénignes : signes essentiellement cutanés, oculaires et/ou respiratoires avec les antiparasitaires externes, ou réactions inflammatoires en cas d'injections accidentelles.

- Les euthanasiques représentent quant à eux une catégorie à part. En effet, les effets indésirables survenus avec ce type de produits concernent le plus souvent les vétérinaires eux-mêmes – ou leur proche entourage – dans le cadre de tentatives de suicide, du fait de leur accès possible aux produits concernés.

Lors de la réévaluation des risques liés à l'utilisation des colliers antiparasitaires, l'Anses-ANMV a mis en évidence des risques potentiels en cas d'exposition chronique, sur le long terme chez l'enfant (Cf le Communiqué de presse du 17 avril 2012 disponible sur les sites internet de l'Anses et de l'ANMV). Il a donc été décidé de s'intéresser plus particulièrement aux effets indésirables survenus en 2011 suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires dans cette catégorie spécifique de la population que représentent les enfants. Cette évaluation a été réalisée par un groupe de travail du Comité de coordination de Toxicovigilance et est résumée ci-dessous.

VI-2 LES EXPOSITIONS HUMAINES SYMPTOMATIQUES A DES MEDICAMENTS VETERINAIRES CHEZ L'ENFANT DE 0 A 10 ANS INCLUS : ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS D'EXPOSITION RECUEILLIS PAR LES CAPTV EN 2011

Les objectifs de cette évaluation sont de décrire les agents en cause dans les cas d'effets indésirables, les circonstances de ces expositions, leurs conséquences cliniques chez l'enfant et d'en déterminer la gravité.

Sur les 1301 signalements en lien avec le médicament vétérinaire enregistrés par les CAPTV, 452 cas concernent des enfants de 0 à 10 ans, et des effets indésirables n'ont été décrits que dans 44 de ces 452 cas. Un cas supplémentaire ayant été recensé par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), l'évaluation a porté au total sur 45 cas.

Le rapport complet sur ces 45 cas d'effets indésirables survenus chez l'enfant jusqu'à 10 ans est disponible sur les sites Internet des CAPTV, de l'Anses et de l'ANMV. Il met en évidence quelques particularités :

- Les circonstances d'exposition sont celles attendues puisque les intoxications accidentelles représentent plus de 90% des cas.
- Les produits en cause sont destinés aux animaux de compagnie dans plus de deux tiers des expositions. Cependant, dans 20% des expositions, le produit est destiné à des animaux de rente, ce qui fait se poser la question des conditions de stockage de ces produits qui ne doivent pas se retrouver à portée de main d'un enfant.

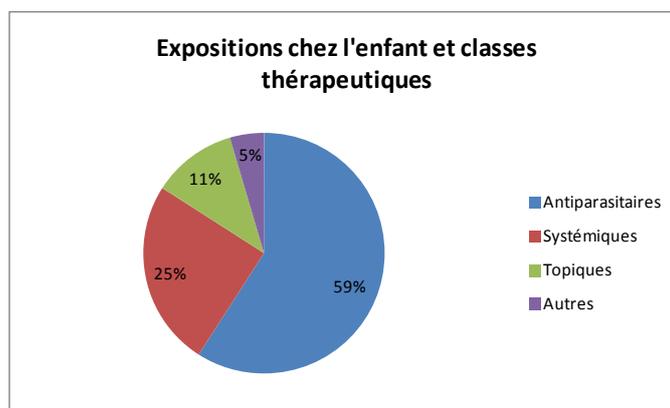
VI-2-a. Répartition par classe thérapeutiques et impact de la forme galénique

Un antiparasitaire est en cause dans 26 des 45 expositions à un produit vétérinaire. Il s'agit d'un médicament à usage interne dans 2 cas seulement et d'un produit à usage externe dans les 24 autres cas : 6 spot-on ; 1 collier ; 8 solutions, 4 sprays, 4 shampoings et un produit non précisé.

- Un médicament systémique, après exclusion des antiparasitaires systémiques déjà pris en compte

précédemment, est en cause dans 11 cas. Un enfant ayant été exposé à deux médicaments vétérinaires, 12 médicaments sont recensés, pour 11 exposés. Les médicaments en cause dans ces expositions sont très hétérogènes : pilules contraceptives pour chat (1 cas), antibiotiques (2 cas), anti-inflammatoires (3 cas), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (1 cas), antispasmodiques (1 cas), antitussifs (1 cas), tranquillisants (3 cas, liés à une exposition à Calmivet® à base d'acépromazine).

- Un topique cutané ou auriculaire est en cause dans 5 cas dont un cas avec deux exposés soit 6 enfants.
- Un autre produit (un produit homéopathique d'une part, une préparation magistrale à base de camphre et de citronnelle d'autre part) est mis en cause dans deux cas.



Les médicaments le plus souvent en cause sont donc des antiparasitaires (2/3 des cas). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées : ces produits sont probablement largement utilisés en milieu domestique ; leur dangerosité jugée comme faible peut être négligée par les parents et ils sont laissés à la portée des enfants. Les conditionnements sont peut être moins sécurisés que ceux des médicaments à usage interne.

- Les produits inclus dans cette étude ne sont pas tous des médicaments vétérinaires stricto sensu. Quelques produits « border line » tels que des shampooings insectifuges pour chien (1 cas), des solutions moussantes émoullientes pour chien (1 cas), des produits d'élevage (1 cas) et des préparations magistrales (2 cas) ont été volontairement conservés dans cette étude. Ceci a permis de détecter l'utilisation de préparations magistrales de composition en principe actif identique à des médicaments ayant une AMM. Ce rapport ne permet pas de savoir si cette pratique est fréquente.

Concernant la forme galénique des médicaments vétérinaires, on note que des produits sous forme de comprimés sont en cause dans sept cas seulement. Dans trois cas les enfants ont ingéré un seul comprimé, dans deux cas la prise est de trois et six comprimés respectivement et dans deux cas les quantités sont mal précisées

mais de l'ordre du blister entier. Les quantités sont donc importantes dans quatre cas sur sept. Dans tous les cas, il s'agissait de médicaments destinés à des animaux de compagnie ; les comprimés sont usuellement de petite taille afin d'en faciliter l'administration à l'animal. Cette petite taille peut faciliter l'ingestion d'un grand nombre de comprimés chez l'enfant. Cette composante devra être prise en compte lors d'une exposition accidentelle de l'enfant à des comprimés d'un médicament vétérinaire destiné à l'animal de compagnie.

VI-2-b. Répartition dans le temps, l'espace et selon le sexe

- La répartition mensuelle des cas d'exposition a montré une prédominance des cas du printemps à l'automne. Cette répartition saisonnière des cas est possiblement liée à l'utilisation saisonnière des antiparasitaires qui est peut être moindre en hiver, en métropole, ce qui expliquerait le moindre nombre de cas durant cette saison.
- Une surreprésentation géographique des Départements et Territoires d'Outre-mer, statistiquement significative ($p < 0,0001$). Cette surreprésentation pourrait être expliquée par le nombre d'exposition à des antiparasitaires externes plus important, en effet, 4 des 6 cas sont survenus en Guadeloupe avec le même antiparasitaire externe ingéré, le Butox[®] 50 ‰. Ces cas pourraient être en lien avec une utilisation importante de ce type de produit dans cette région. La question de la sécurité du conditionnement de ce produit peut se poser. Une explication alternative, est que, du fait de l'éloignement géographique et du coût des liaisons téléphoniques, on ne contacte les CAPTV métropolitains que lorsqu'on ne dispose pas des informations utiles à l'identification de leur composition et/ou à la connaissance de leurs effets toxiques et que cette situation soit plus fréquemment rencontrée avec les produits vétérinaires, pas toujours bien connus.
- La répartition par âge et sexe est sans particularité.

VI-2-c. Gravité des effets

La plupart de ces expositions n'ont entraîné que des signes d'irritation limités à la voie de contact et de gravité faible. Quatre cas d'exposition de gravité modérée ont été observés. Cependant, dans deux cas, la relation directe avec le produit proposé est douteuse. Dans les deux autres cas, les manifestations observées sont les suivantes : somnolence ayant débuté 10 minutes après l'ingestion d'un tranquillisant à base d'acépromazine (considérée comme de gravité modérée), forte somnolence lors d'une intoxication médicamenteuse volontaire par un tranquillisant à base d'acépromazine, avec prise associée de médicaments humains.

Enfin, l'exposition a été considérée comme sévère dans un cas d'exposition accidentelle, après ingestion de ce même médicament à base d'acépromazine.

VI-2-d. Discussion sur trois cas d'intoxication par l'acépromazine et sur les antiparasitaires externes

- Acépromazine :

Pour les médicaments vétérinaires à base d'acépromazine, 2 gammes sont autorisées, CALMIVET® et VETRANQUIL®, et chacune de ces gammes existe sous 3 formes pharmaceutiques différentes, comprimé, granules et solution injectable.

Dans le cas du Calmivet® les comprimés sont relativement petits puisqu'ils mesurent 5,5 mm de diamètre par 3,1 mm d'épaisseur et pèsent 95 mg. A noter que le Vétranquil®, autre médicament vétérinaire contenant de l'acépromazine, n'a pas été mis en cause en 2011. Les comprimés sont de plus grande taille, soit 8,2 mm de diamètre par 4 mm d'épaisseur et pèsent 200 mg.

Ces médicaments vétérinaires, qui sont des tranquillisants, sont disponibles uniquement sur ordonnance. La commercialisation des comprimés de VETRANQUIL ayant été arrêtée en 2011, il n'est pas surprenant que ce médicament n'ait pas été mis en cause dans le bilan 2011 et que les 3 cas d'exposition symptomatiques survenus chez l'enfant suite à l'administration d'acépromazine concernent le CALMIVET.

Compte tenu des effets indésirables survenus suite à l'ingestion de comprimés de CALMIVET®, des mesures de gestion sont en cours de discussion avec les experts de la Commission nationale du médicament vétérinaire.

- Antiparasitaires externes pour animaux de compagnie :

En ce qui concerne les antiparasitaires externes, qui sont des médicaments vétérinaires d'utilisation courante, l'Anses-ANMV vient de terminer la révision de la sécurité pour l'utilisateur de ces médicaments. L'évaluation ainsi réalisée a tenu compte de différents scénarii d'exposition, et l'accent a justement été mis sur le risque pour l'enfant (exposition chronique ou accidentelle par voie orale et cutanée) pour chacune des formes pharmaceutiques concernées (aérosol, shampooing, spot-on, spray, colliers). Suite à ce travail et aux recommandations de la commission nationale des médicaments vétérinaires, différentes actions ont déjà été, ou vont être, mises en place :

- ajout de phrases de risque dans les RCP des médicaments concernés
- suppression de l'AMM de certains colliers antiparasitaires (Cf le Communiqué de presse du 17/04/2012 disponible sur les sites internet de l'Anses et de l'ANMV)
- les mesures de sécurisation des conditionnements primaires qui, pour les médicaments concernés par cette modification sont en cours.

Enfin, il faut noter que la méthodologie retenue par l'Anses-ANMV à l'occasion de cette réévaluation est en cours de discussion au niveau européen.

CONCLUSION

Les médicaments vétérinaires font l'objet d'un encadrement réglementaire très strict qui est défini au niveau européen et ils ne bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché que si l'évaluation des données relatives à leur qualité, leur innocuité et leur efficacité permet de conclure que le bénéfice lié à leur utilisation est supérieur aux risques encourus.

Ce processus d'évaluation permet de définir les conditions d'utilisation de ce médicament, en termes d'espèce(s) de destination, d'indication(s) thérapeutique(s), de schéma thérapeutique, de temps d'attente, de contre-indication(s), de précaution(s) d'emploi... qui sont récapitulées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'autorisation de mise sur le marché. Sur les 2722 médicaments vétérinaires autorisés en France, 80 % disposent aujourd'hui d'un RCP, consultable sur le site internet de l'ANMV, et l'objectif à fin 2013 est de mettre à disposition ce RCP pour la totalité des médicaments autorisés. Ces informations, validées par l'Anses-ANMV ou par la Commission européenne, sont reprises dans l'étiquetage et/ou la notice qui accompagnent tout médicament.

Toutefois, même si un certain nombre d'effets indésirables figurent dans le RCP au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, la pharmacovigilance permet, lors de l'utilisation à grande échelle, de mieux appréhender leur nature, leur incidence et d'éventuels facteurs de risque associés à chaque médicament vétérinaire.

Le système de pharmacovigilance vétérinaire français a été mis en place par un décret de 1999, et il est pleinement opérationnel depuis 2002. Avec plus de 3000 déclarations spontanées par an, la France est en Europe, l'un des pays qui enregistre le plus de déclarations.

L'efficacité du dispositif repose sur les déclarations spontanées qui, aujourd'hui, sont transmises dans plus de 90 % des cas par les vétérinaires. Ces déclarations sont ensuite enregistrées et évaluées à la fois par les titulaires d'AMM concernés et par les acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon. Les signaux potentiels qui sont ainsi identifiés font ensuite l'objet d'une évaluation collective. Cette évaluation peut se dérouler au niveau européen avec les experts des autorités compétentes des autres Etats européens et/ou au niveau national, avec les experts de la Commission nationale des médicaments vétérinaires.

L'objectif de cette surveillance est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates, pouvant aller de la modification du RCP à la suspension d'AMM.

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire incluant également les effets indésirables survenant chez l'homme suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires, une attention particulière a été apportée à cette thématique spécifique.

Le suivi des effets indésirables chez l'homme

Les effets indésirables survenant chez l'homme suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires sont aujourd'hui déclarés soit au réseau de pharmacovigilance vétérinaire soit au réseau de toxicovigilance humaine, par l'intermédiaire des centres antipoison qui enregistrent ainsi près de 90 % de ces déclarations d'effets indésirables.

L'Anses et l'InVS ont signé, le 10 avril 2012, un accord cadre de coopération dont l'objectif est de renforcer les relations déjà existantes entre ces 2 acteurs majeurs du dispositif national de sécurité sanitaire (cf.

le communiqué sur les sites de l'Anses et de l'InVS). Trois thèmes prioritaires de travail ont ainsi été définis : la surveillance intégrée des expositions aux substances chimiques, la veille et la vigilance sanitaire et la lutte contre les maladies infectieuses.

Grâce aux échanges mis en place entre ces 2 structures, un bilan global des cas humains enregistrés en 2011 a été réalisé et une évaluation approfondie des cas survenus chez les enfants de moins de 10 ans a également été réalisée par le Comité de coordination de la toxicovigilance placé auprès de l'InVS.

Les résultats du bilan 2011 montrent que le système de pharmacovigilance vétérinaire mis en place en France fonctionne et qu'il permet effectivement de mettre en évidence de nouveaux signaux qui, une fois validés, permettent de compléter les informations disponibles sur les médicaments vétérinaires autorisés.

La mise en évidence de nouveaux effets indésirables ou l'obtention d'informations complémentaires sur les effets indésirables déjà mentionnés dans le RCP peuvent conduire à des modifications de RCP des médicaments vétérinaires voire même à des suspensions ou suppression d'autorisation de mise sur le marché. Pour les médicaments autorisés via une procédure strictement nationale, ces décisions sont prises par l'Anses ANMV après consultation de la Commission Nationale du Médicament vétérinaire. Par contre, pour les médicaments autorisés via une procédure européenne, les décisions découlant d'un problème de pharmacovigilance doivent être harmonisées dans l'ensemble des Etats Membres concernés.

Suite à la survenue de l'affaire MEDIATOR dans le secteur humain, plusieurs missions d'audits ont été décidées par les pouvoirs publics dont une spécifiquement dédiée au suivi post autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Selon les inspecteurs, l'architecture du système national de pharmacovigilance et ses thématiques n'ont pas à être remises en cause. Toutefois la mobilisation des acteurs doit permettre de donner une impulsion nouvelle à ce système.

Comme soulevé lors de la réalisation de ces missions d'audits, les résultats du bilan 2011 mettent en évidence un faible nombre de déclaration dans certaines filières notamment les filières aviaires et porcines

Aussi deux thématiques sont prioritairement développées par l'Anses-ANMV depuis 2012, **la communication** en matière de pharmacovigilance vétérinaire et **la promotion des déclarations dans les filières industrielles**.

La communication en pharmacovigilance

Les déclarants étant le 1^{er} maillon du dispositif, il est important à la fois d'inciter de nouveaux déclarants à transmettre les données dont ils disposent et de motiver ceux qui déclarent déjà à continuer.

Pour atteindre cet objectif, 2 problématiques différentes ont été identifiées. Tout d'abord, au niveau de la réponse qui peut être apportée suite à une déclaration.

Depuis mi-2010, pour toute déclaration spontanée qui lui est directement adressée, le département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV envoie un courrier de réponse au déclarant mentionnant les résultats de l'évaluation conduite. Cette évaluation s'appuie sur un bilan des cas déjà enregistrés dans la base nationale pour le même médicament et une analyse des signes cliniques rapportés pour tous ces cas. Ces données sont complétées avec les informations scientifiques disponibles sur le profil pharmaco-toxicologique des principes actifs impliqués. L'expertise ainsi menée permet d'établir ou non un lien éventuel entre l'effet indésirable observé et le médicament concerné.

Pour les effets indésirables inattendus, il est souvent difficile, lors des premières déclarations les concernant, de conclure sur un lien éventuel de causalité entre les signes cliniques constatés et le médicament

utilisé. Cette absence de conclusion peut apparaître comme non satisfaisante pour le déclarant. Néanmoins, ces déclarations, par leur nombre et leur répétition, sont de nature à permettre la mise en évidence d'un nouvel effet indésirable. De plus, elles interviennent à part entière, au même titre que les déclarations imputées A et B, dans les bilans sur l'évolution du rapport bénéfice-risque qui sont réalisés régulièrement.

Il est donc important de bien faire la distinction entre l'imputation individuelle réalisée sur une déclaration et l'analyse du rapport bénéfice-risque qui, pour un médicament donné, est effectué postérieurement aux déclarations, à l'échelle de la population des animaux traités avec ce médicament. Cette analyse prend en compte différents paramètres comme le nombre et la gravité des effets indésirables déclarés, leur évolution au cours du temps, le nombre d'animaux exposés, le profil pharmaco-toxicologique des molécules impliquées mais va tenir compte également d'une éventuelle problématique de disponibilité des médicaments vétérinaires.

Il convient en outre de souligner que l'absence de données et/ou la présence de données incomplètes, dans les déclarations transmises peuvent conduire à une impossibilité de conclure. L'exploitation optimale d'une déclaration dépend de la qualité des données qu'elle contient (Cf. recommandations pour une déclaration de bonne qualité Annexe 6).

Au-delà de cette réponse au déclarant, le 2^{ème} axe de réflexion concerne la communication, par l'Anses-ANMV, d'informations sur les résultats issus de l'évaluation de l'ensemble des déclarations transmises pour un médicament ou pour un principe actif. En réponse à cette attente forte, l'Anses-ANMV a inscrit dans ses priorités de travail un certain nombre d'actions de communication en lien avec le médicament. En ce qui concerne la pharmacovigilance, l'Anses s'est engagée à publier dorénavant annuellement un rapport spécifique sur ce thème. On peut noter également la 1^{ère} parution durant l'été 2012 de 2 communiqués de presse dont l'objectif était d'informer les prescripteurs. Enfin, des réflexions sont également en cours avec les membres de la Commission nationale des médicaments vétérinaires sur ce sujet.

Les déclarations dans les filières industrielles

Le bilan 2011 met en évidence le déséquilibre actuel entre le nombre de déclarations concernant les animaux domestiques, qui représentent plus de 80 % des déclarations spontanées et le nombre de déclarations concernant les animaux de rente, et en particulier les filières industrielles. Certes, la problématique est différente avec dans un cas un suivi et une médecine individuels des animaux et dans l'autre cas une approche de suivi de groupes d'animaux, avec une appréhension différente de la notion de cas graves dans les deux situations. Toutefois, ces difficultés ne permettent pas d'expliquer l'absence quasi-totale de déclarations dans certaines filières. L'une des pistes d'amélioration clairement identifiée par l'Anses concerne donc la conduite d'une réflexion sur la promotion de la pharmacovigilance en coopération avec les vétérinaires exerçant dans ces filières et le développement de réseaux en pharmacovigilance vétérinaire. Cette action devrait être rendue possible grâce au renforcement en cours des effectifs du département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV par notamment l'ouverture d'un poste pour le pilotage de ces réseaux.

ANNEXES

ANNEXE 1 – Les autres acteurs du système français

ANNEXE 2 – Cas grave chez l'animal : définition opérationnelle

ANNEXE 3 - Les différentes procédures d'AMM

ANNEXE 4 – La méthode d'imputation des effets indésirables en vétérinaire

ANNEXE 5 – Le calcul de l'incidence

ANNEXE 6 - Recommandations pour une déclaration de bonne qualité

ANNEXE 1 - Les autres acteurs du système français

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon a été créé en 2001, conformément au code de la santé publique, par la signature d'une convention entre l'Anses et VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon. Dans le cadre de cette convention, l'Anses assure le financement du centre. Adossé au CNITV, ses missions consistent à traiter les déclarations d'effets indésirables transmises principalement par téléphone essentiellement par tous les professionnels de santé ainsi que par les centres antipoison humains ou par les centres régionaux de pharmacovigilance humaine et à les transmettre à l'Anses ANMV dans les délais prévus par la réglementation suivant la gravité du cas.

LA COMMISSION NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

La nouvelle Commission mise en place en 2011 a remplacé les 2 commissions qui existaient précédemment, la commission d'AMM et la commission de pharmacovigilance.

Elle est composée d'enseignants/chercheurs et de praticiens sélectionnés sur la base de leur compétence respective dans différents domaines (clinique, toxicologie, pharmacologie, épidémiologie, immunologie, parasitologie, ...), mais aussi au regard de critères très stricts en matière d'indépendance. La Commission permet d'assurer une expertise externe et collégiale.

En matière de pharmacovigilance, un bilan des effets indésirables graves survenus dans le mois est présenté devant la Commission Nationale du Médicament Vétérinaire à chacune de ses réunions. L'avis de la commission est également sollicité lors des renouvellements d'AMM ou de modifications découlant de données de pharmacovigilance. La commission peut aussi être saisie sur un dossier spécifique ou sur une thématique générale. Enfin, ses membres peuvent également proposer des sujets de travaux ou d'enquêtes.

LES TITULAIRES D'AMM

Les titulaires d'AMM ont pour obligation d'assurer la pharmacovigilance des AMM qu'ils commercialisent. Ils doivent mettre en place un système de pharmacovigilance leur permettant de remplir l'ensemble des obligations prévues règlementairement et notamment d'enregistrer tous les effets indésirables présumés survenus dans l'ensemble des pays de commercialisation de leurs médicaments.

Ils doivent communiquer à l'Anses ANMV :

- dans les 15 jours, tout effet indésirable grave présumé sur l'animal et tout effet indésirable présumé sur l'être humain résultant de l'utilisation de médicament vétérinaire, survenus en France, ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament vétérinaire ;

- sans délai, tout effet indésirable grave et inattendu présumé sur l'animal et tout effet indésirable présumé sur l'être humain résultant de l'utilisation de médicament vétérinaire, survenus sur le territoire d'un Etat non membre de la Communauté Européenne, ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament vétérinaire.

Les titulaires d'AMM doivent également transmettre à l'Anses ANMV des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant la totalité des informations relatives aux effets indésirables de leurs médicaments (cas graves et non graves), quel qu'en soit le pays d'origine, accompagnées d'une évaluation scientifique des bénéfices et risques que présentent les médicaments vétérinaires concernés.

ANNEXE 2 - Cas grave chez l'animal

Définition opérationnelle validée en mars 2007 par la Commission de pharmacovigilance vétérinaire

Chez les animaux, la gravité des effets indésirables ne se limite pas à leur mortalité

En mars 2007, afin de suivre la position européenne, des précisions concernant la définition de l'article Art. R. 5141-92 3 du CSP : « effet indésirable grave : un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité » ont été apportées par les experts de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire, à savoir :

- un effet susceptible de mettre la vie en danger" : **au moment de l'observation de l'effet indésirable, la symptomatologie décrite est compatible avec un risque vital pour l'animal.** Par exemple, sont considérés comme effets graves les états de choc, coma, œdème pulmonaire aigu...
- "un effet qui provoque des symptômes permanents ou prolongés" : défini comme "un effet qui provoque **des symptômes persistants ou invalidants**" tels que cécité confirmée, troubles locomoteurs affectant les déplacements, surdité des animaux, insuffisances fonctionnelles rénales et/ou hépatiques persistantes, fibrosarcomes, tumeurs, augmentation de la mortalité, baisse importante de la production de lait ou d'œufs....
- "un effet qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité" : un effet qui se traduit par une **anomalie congénitale**. Avortements, mort-nés, malformations des nouveau-nés sont des effets indésirables à considérer comme graves

L'impact de l'effectif dans la définition du cas grave

- **Les animaux de compagnie** ou de sport font généralement l'objet d'un traitement individuel. Les effets indésirables de ce traitement concernent le seul état clinique de l'animal (exemple : crises épileptiformes)
- **Les animaux de rente** : le traitement concerne un groupe d'animaux. Outre la possible émergence d'effets indésirables sur un des individus du groupe, les événements au niveau du groupe d'animaux seront également pris en considération. Exemple : augmentation de la mortalité, du taux de morbidité, diminution des performances zootechniques (une baisse importante dans la production de lait ou d'œufs, prise de poids insuffisante...)

Dans l'attente de la publication du Volume 9 actualisé :

- Cette nouvelle définition ne s'applique qu'aux événements décrits après administration d'un médicament vétérinaire selon les recommandations de l'AMM ;
- Les effets indésirables ayant entraîné la mort de l'animal après administration d'un médicament en dehors des recommandations de l'AMM (hors AMM) sont des cas graves.

Cette définition opérationnelle de 2007 est en cours de révision par la Commission nationale du médicament vétérinaire.

ANNEXE 3 – Les différentes procédures d'AMM

Quatre procédures d'autorisation des médicaments coexistent dans l'Union Européenne

La procédure nationale

La procédure nationale permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament vétérinaire destiné à un seul Etat Membre. Le délai réglementaire imparti pour l'ensemble de la procédure à partir d'un dossier recevable est alors de 210 jours.

Un dossier de demande d'AMM est déposé à l'ANSES dans le cadre d'une demande nationale. Cette demande aboutit à une AMM pour un médicament mis en vente uniquement sur le marché français.

La procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle vise la reconnaissance par les Etats Membres d'une première AMM octroyée par un Etat Membre, dit de référence. Elle peut concerner tous les médicaments sauf les médicaments homéopathiques et les médicaments issus de procédés biotechnologiques.

L'évaluation est réalisée par l'Etat Membre de référence (EMR). Le rapport d'évaluation et le dossier d'AMM sont ensuite soumis aux autorités des autres Etats, afin qu'ils reconnaissent cette autorisation initiale en 90 jours. Les AMM nationales sont ensuite délivrées par les autorités compétentes des Etats Membres concernés (EMC).

Si les Etats Membres Concernés ne sont pas parvenus à un accord à J90, l'Etat Membre de Référence, les Etats Membres Concernés ainsi que les autres membres du CMD(v) disposent de 60 jours supplémentaires pour parvenir à un accord (procédure de pré-arbitrage). Si un accord n'est toujours pas obtenu, il existe une procédure d'arbitrage rendu après avis du Comité des Médicaments à usage Vétérinaires (CVMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) et faisant l'objet d'une décision impliquant les Etats Membres et la Commission Européenne.

La procédure décentralisée

La procédure décentralisée a pour but d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs Etats Membres européens en même temps. Il n'y a pas d'AMM préexistante en Europe. Un des Etats Membres est choisi par le demandeur pour agir en tant qu'état membre de référence (EMR).

Le champ d'application de la Procédure Décentralisée est identique à celui de la procédure de Reconnaissance Mutuelle.

L'évaluation est faite par l'Etat Membre de Référence choisi par le demandeur et les Etats Membres concernés (EMC) en même temps.

La procédure se décompose en trois phases :

- une phase nationale de 120 jours à l'issue de laquelle l'EMR doit rédiger un rapport d'évaluation et des propositions de RCP, notice et étiquetage. Cette phase contient une phase d'arrêt de l'horloge pouvant durer de 3 à 6 mois (ou plus si justifié).
- une phase européenne d'évaluation en 90 jours, impliquant les EMC,
- une phase d'octroi de l'AMM par les Etats concernés de 30 jours.

Si un consensus n'est pas obtenu à l'issue de la procédure (120 +90 jours), une phase de pré-arbitrage et d'arbitrage peuvent avoir lieu.

Les modifications et les extensions d'une AMM obtenue par une Procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle sont gérées par une procédure européenne commune.

La procédure centralisée

La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne à partir d'une évaluation unique faite au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette procédure est obligatoire pour les produits dits de biotechnologies, elle est optionnelle pour les produits innovants. Pour cette procédure, un dossier est déposé à l'EMA et le Comité des médicaments à usage

vétérinaire (CVMP), chargé de donner un avis, désigne un rapporteur et un co-rapporteur parmi ses membres pour effectuer l'évaluation du dossier et préparer les travaux et discussions du comité.

Dans tous les cas, les rapporteurs et co-rapporteurs s'appuient sur les structures d'évaluation nationales pour élaborer les rapports d'évaluation. L'avis scientifique est rendu par le CVMP. Celui-ci doit rendre un avis dans un délai de 210 jours auprès de la Commission européenne. La décision administrative d'autorisation est prise par celle-ci. En cas d'avis favorable, cette dernière doit notifier et publier l'AMM dans les 90 jours. Cette décision est valable pour l'ensemble des 27 Etats Membres, et à ce titre, une AMM unique est délivrée pour l'ensemble des Etats de l'Union européenne.

ANNEXE 4 – La méthode d'imputation des effets indésirables en vétérinaire

Le système ABON

L'ensemble des données disponibles, confronté aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, c'est à dire à un classement du cas dans l'une des quatre catégories (A B O N) prévues par les lignes directrices de l'agence européenne du médicament

Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

- A (probable),
- B (possible),
- O (non concluant, car non décrit jusque là ou non classable par manque d'informations pertinentes),
- N (improbable, car il y a suffisamment d'éléments pour conclure que l'effet ne peut pas être attribué à l'administration du médicament).

Pour l'évaluation de l'imputabilité, les facteurs suivants sont à considérer :

1. Association dans le temps – incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées – ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament).
2. Profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament.
3. Présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques.
4. Exclusion des autres causes possibles.
5. Exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas.
6. Mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

Pour une inclusion dans la catégorie « A » (Probable), il est recommandé qu'au minimum tous les critères suivants soient remplis :

- il doit y avoir une raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament vétérinaire et la survenue et la durée des effets rapportés.
- la description des éléments cliniques doit être cohérente, ou du moins plausible, compte-tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament.
- il ne doit y avoir aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente susceptible d'expliquer le cas (si une ou plusieurs sont néanmoins suggérées, sont-elles valides ? Quelle est leur degré de certitude ?). L'évaluation doit notamment prendre en compte toute administration concomitante d'un autre médicament (ou toute possible interaction), ainsi que toute maladie intercurrente.

Dès lors que l'un des critères précédents n'est pas rempli (par suite de données contraires ou d'un manque d'informations), les rapports correspondants pourront seulement être classifiés comme « B » (Possible), « N » (Improbable), « O » (Non-concluant).

Pour une inclusion dans la catégorie « B » (Possible), il est recommandé d'appliquer cette classification quand l'imputabilité au médicament est l'une de plusieurs causes plausibles pouvant expliquer l'effet décrit, mais que les données disponibles ne remplissent pas l'ensemble des critères justifiant une inclusion dans la catégorie « A ».

Pour une inclusion dans la catégorie « O » (Non-concluant), tous les cas où des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité ainsi que tous les cas où un lien avec le médicament ne peut être écarté mais où d'autres facteurs empêchent de conclure.

Pour une inclusion dans la catégorie « N » (Improbable), les cas où des données suffisantes existent pour établir avec un degré raisonnable de certitude qu'une cause alternative et indépendante du médicament permet d'expliquer l'effet rapporté.

ANNEXE 5 – Le calcul de l'incidence

$$\text{Incidence} = \frac{\text{Nombre d'animaux affectés après administration du médicament} *}{\text{Nombre d'animaux traités pendant la période}}$$

* : Nombre d'animaux affectés pour lesquels l'imputation du « médicament » est A, B ou O. Ne sont pas pris en compte dans ce calcul les cas pour lesquels il a été mis en évidence que le médicament administré n'était pas responsable de l'effet indésirable (sont donc exclues les déclarations pour lesquelles le médicament évalué a été imputé N).

Le nombre d'animaux traités est calculé à partir du volume des ventes du médicament. Pour un médicament « isolé » et autorisé pour une seule espèce, le calcul du nombre d'animaux traités est relativement aisé.

Le nombre d'animaux traités doit être calculé indépendamment du nombre d'effets indésirables déclarés. Selon les recommandations européennes, publiées dans des lignes directrices disponibles sur le site de l'EMA, ce calcul, sur une période donnée, doit prendre en compte les éléments suivants :

- Pour certains médicaments, le nombre de doses (unités individuelles) vendues est équivalent au nombre d'animaux traités (vermifuges en bolus, colliers antiparasitaires...). Pour les médicaments formulés en pâtes, en aérosols, en gouttes oculaires / auriculaires ou autres, pour lesquels il est probable que chaque unité de vente servira au traitement d'un seul animal, le nombre d'unités individuelles devra être considéré comme équivalent au nombre d'animaux traités.
- Pour la plupart des médicaments, le nombre d'animaux traités sera fonction :
 - De la posologie et du programme de traitement préconisés par le RCP. Toutefois, dans le cas où des intervalles de doses ou de durées sont proposés dans le RCP, il est convenu de fonder le calcul sur les valeurs maximales correspondantes, afin de minimiser le nombre d'animaux traités et donc d'aboutir in fine à la plus forte valeur théorique possible de l'incidence. En parallèle, il reste possible de proposer des modalités alternatives, si celles-ci sont plus représentatives de la réalité de l'usage du médicament, et si elles sont dûment justifiées. Par ailleurs, pour les traitements administrés à vie, une durée standard doit être proposée et justifiée par le titulaire.
 - Volumes de médicaments vendus.
 - Poids moyen des animaux traités. Ce poids doit également être justifié en fonction des usages principaux du médicament chez les espèces cibles (par exemple chez des jeunes animaux, ou des adultes). Les lignes directrices proposent également des poids standards utilisables par défaut.
- Les valeurs retenues pour l'estimation du nombre d'animaux traités doivent bien sûr refléter autant que possible les conditions d'usage réelles du médicament sur le terrain. Pour les médicaments ayant plus d'une espèce cible, il peut être délicat de calculer l'exposition pour chacune de ces espèces spécifiquement. Néanmoins, cela reste souhaitable et il est pour cela demandé aux titulaires d'estimer (généralement sur la base de données commerciales) la part des volumes vendus utilisée respectivement pour chaque espèce cible. Toute information utile pour justifier cette répartition doit être fournie (dans le cadre des PSURs notamment).
- Pour les médicaments immunologiques (en particulier les vaccins), le nombre d'animaux traités est en règle générale considéré comme équivalent au nombre total de doses vendues. Toutefois, dans le cadre de protocoles vaccinaux particuliers (notamment si plusieurs rappels sont nécessaires avec des intervalles de temps relativement courts), des modalités de calcul alternatives peuvent être proposées pour tenir compte de ces régimes de traitement spécifiques.

Pour rappel, les catégories de fréquence des effets indésirables sont définies de la façon suivante, à partir des valeurs d'incidence calculées :

- **Très fréquent** si plus d'un animal sur 10 traités est susceptible de présenter une réaction
- **Fréquent** si 1 à 10 animaux sur 100 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Peu fréquent** si 1 à 10 animaux sur 1 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Rare** si 1 à 10 animaux sur 10 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Très rare** si moins d'1 animal sur 10 000 est susceptible de présenter une réaction

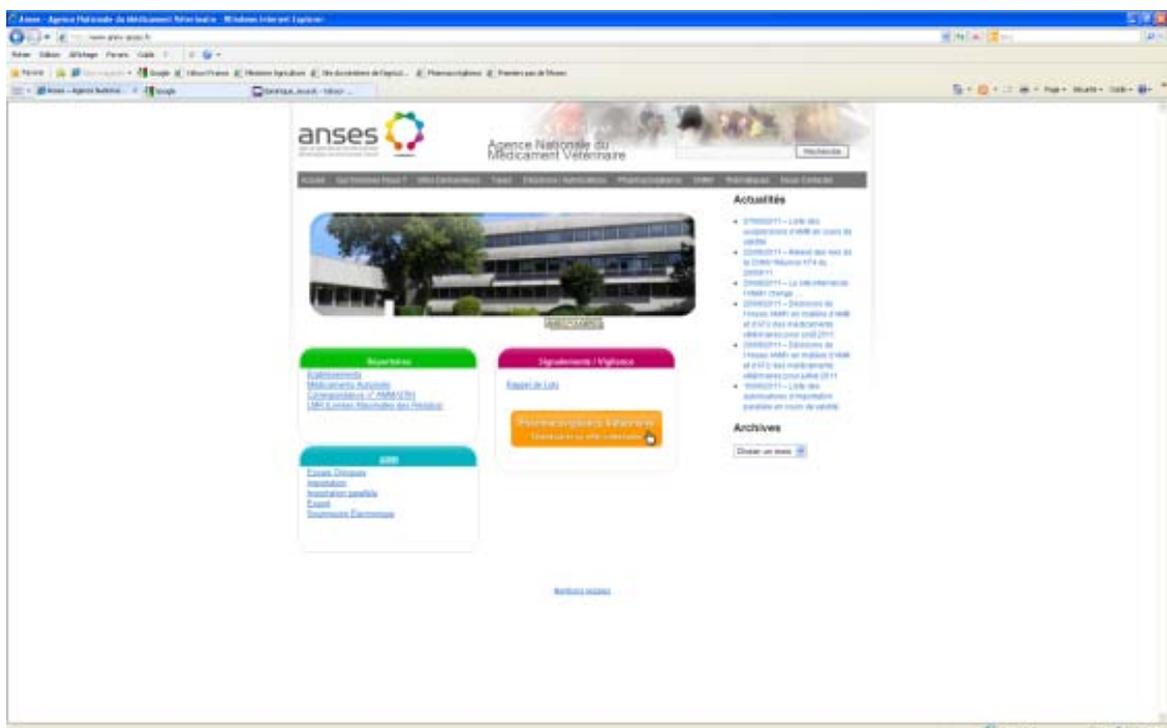
ANNEXE 6 - Recommandations pour faire une déclaration de qualité

Aujourd'hui, le système français de pharmacovigilance prévoit que le déclarant puisse transmettre les informations dont il dispose par trois moyens différents :

- 1- la déclaration téléphonique ;
- 2- la déclaration écrite;
- 3- la télédéclaration.

La déclaration téléphonique intervient essentiellement auprès du CPVL.

Les formulaires de déclaration ainsi que le portail de télédéclaration sont disponibles sur les sites internet de l'Anses et de l'Anses ANMV (www.anmv.anses.fr).



Les éléments indispensables de la déclaration

Trop de déclarations sont encore transmises avec des informations incomplètes qui ne permettent pas leur exploitation.

Par exemple les déclarations dans lesquelles le nom du médicament mentionné est « Antiparasitaire » ou « Marbofloxacin » ne permettent pas de corréler l'apparition d'un effet à un médicament vétérinaire. De la même manière une déclaration sans signe clinique ne constitue pas une déclaration de pharmacovigilance.

- Les informations concernant l'animal ou les animaux traité(s) et l'animal ou les animaux concerné(s) par l'effet indésirable :
 - Les nombres d'animaux traités et affectés, en particulier pour les animaux de production, aident à l'analyse des cas (par exemple l'hypothèse d'un choc anaphylactique est peu probable lorsque tous les animaux traités ont réagi)
 - L'espèce, avec ses particularités métaboliques et génétiques, est de la plus haute importance. Lorsque plusieurs animaux d'espèces différentes ont réagi, il est nécessaire de remplir autant de déclarations que d'espèces ;
 - La race : c'est une donnée très intéressante qui a permis dans le passé de cerner des sensibilités particulières avant de pouvoir en préciser la nature (mutation génétique du colley par exemple) ;
 - L'âge : il apporte notamment des informations sur les capacités métaboliques de l'animal et peut être un facteur de risque ;
 - Le sexe et l'état physiologique : c'est un point d'autant plus important que le médicament peut être utilisé pendant la gestation ou la lactation, ou bien encore induire des problèmes de fertilité ;
 - Le poids : la mention du poids exact des animaux traités peut pointer un décalage entre les intervalles de posologie dictés par le RCP et ceux assurant une innocuité ;
 - Les conditions de vie, d'élevage, alimentation... sont utiles pour envisager une cause non médicamenteuse aux troubles observés ou cerner les facteurs de risque de la survenue d'un effet indésirable.

- Les raisons du traitement avec le(s) médicament(s) suspecté(s) doivent être indiquées, que le diagnostic soit certain ou qu'il s'agisse d'une suspicion. L'état de l'animal avant traitement doit être décrit pour que soit évaluable la part de responsabilité du médicament.

- Tous les médicaments utilisés sur l'animal concerné avant l'apparition de l'effet indésirable doivent être mentionnés avec leurs conditions d'utilisation, même si le déclarant en incrimine un plus particulièrement
- Le nom complet du ou des médicaments utilisés : un certain nombre de déclarations parviennent encore soit sans nom de médicament soit avec un nom de médicament incomplet (ex METACAM alors qu'il existe 11 médicaments différents autorisés avec ce nom de marque). L'idéal reste encore de préciser le numéro d'AMM.

- La voie et le site d'administration influent sur la cinétique des médicaments suspectés et bien entendu sur les éventuelles réactions au site d'administration ;
- La posologie (dose, fréquence et durée de traitement), même si elle est conforme aux recommandations du RCP, doit être intégrée dans le raisonnement en même temps que la sensibilité de l'animal, le risque d'accumulation dans l'organisme pour un animal qui serait insuffisant rénal ou hépatique, l'usage concomitant de médicaments (ceux-ci pouvant induire des variations pharmacocinétiques). ;
- La mention de la personne qui a administré le traitement peut être intéressante dans la mesure où la difficulté d'administration d'une spécialité pourra être à l'origine d'une dérive dans la voie ou la dose conduisant à un

effet indésirable (injection par exemple par voie sous-cutanée et non intramusculaire, ou surdosage possible chez des animaux de petite taille avec des spécialités nécessitant de très faibles volumes par kg de poids vif).

- Les circonstances de l'effet indésirable nécessitent une description aussi précise que possible notamment du point de vue chronologique :

- Le délai d'apparition de l'effet indésirable ainsi que la durée de l'effet indésirable sont examinés en tenant compte des symptômes observés et du profil pharmacologique du médicament. Intuitivement, c'est d'ailleurs cette chronologie qui induit la suspicion d'un effet indésirable médicamenteux.

- L'effet du déchallenge (arrêt progressif des troubles après l'arrêt du médicament incriminé) et/ou du rechallenge (réapparition des symptômes lors de la réadministration) tend à renforcer la relation de causalité de la spécialité suspectée.

- La totalité des coordonnées du déclarant est également indispensable afin de permettre le cas échéant d'approfondir l'enquête:

Un soin particulier doit être apporté à cette description, pour qu'elle soit la plus précise possible, tant au niveau des termes, de la chronologie ou de l'évolution des symptômes observés. Chaque élément est important et peut éventuellement faire ressortir des points communs à plusieurs dossiers par ailleurs dissemblables.

Le traitement de l'effet indésirable et son efficacité orientent dans certain cas l'évaluation du lien de cause à effet.

En cas de mortalité, seule une autopsie peut parfois permettre de lever le doute, avec là encore éventuellement des analyses histologiques ou des recherches bactériennes ou virales.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr